

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

28

POUR

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

NGUON Chhèm

Élève de l'École du Service de Santé Militaire de Lyon

Né le 29 Août 1930, à Kandal (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Contribution à l'étude de l'association
chondrocalcinose articulaire diffuse et goutte**

*

A propos de cinq cas

Président : M. DELBARRE, Professeur

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1969



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

NGUON Chhèm

Élève de l'École du Service de Santé Militaire de Lyon

Né le 29 Août 1930, à Kandal (Cambodge)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Contribution à l'étude de l'association
chondrocalcinose articulaire diffuse et goutte**

*

A propos de cinq cas

Président : M. DELBARRE, Professeur

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1969

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BÉNARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRÉ (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LÉVY (Mlle J.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELÈVRE (R.), QUÉNU (J.), RENARD (G.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN : GEORGES BROUET

1^{er} ASSESSEUR : DANIEL BARGETON — 2^e ASSESSEUR : JEAN GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.)	Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
—	HUARD (P.)	Génétique fondamentale ..	LEJEUNE (J.)
à titre personnel.	CABROL (Ch.)	Histologie et Embryologie.	COUJARD (R.)
—	OLIVIER (G.)	—	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Anatomie et Cytologie path.	DELARUE (J.)	à titre personnel.	RACADOT (J.)
à titre personnel.	NEZELOF (Ch.)	Microbiologie	FASQUELLE (R.)
—	ORCEL (L.)	Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)	à titre personnel.	BARBIER (P.)
—	DESGREZ (P.)	Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
—	POLONOVSKI (J.)	Pathologie expér. et comp.	MERKLEN (F.-P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)	à titre personnel.	LEPER (J.)
à titre personnel.	CARTIER (P.)	Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	DREYFUS (J.-Cl.)	—	LECHAT (P.)
Biologie médicale		Physiologie	BARGETON (D.)
à titre personnel.	BOURLIÈRE (F.)	—	MALMEJAC (J.)
—	HARTMANN (L.)	—	PARROT (J.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)	à titre personnel.	DEJOURS (P.)
—	DJOURNO (A.)	Physiologie et biol. appl.	
—	DOGNON (A.)	aux sports	SCHERRER (J.)
à titre personnel.	KELLERSHOHN (L.)		
—	GOUGEROT (L.)		
—	ROUCAYROL (J.-Cl.)		

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)	Pathologie médicale à titre personnel	
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)	—	BROCARD (H.)
Hygiène et Médecine prév.	BOYER (J.)	—	CAROLI (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)	—	FACQUET (J.)
Médecine légale, Droit méd.		—	LAMBLING (A.)
et déontologie	DEROBERT (L.)	—	LAUNAY (Cl.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)	—	PAYET (M.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)	—	PERRAULT (M.)
—	BRICAIRE (H.)	—	SIGUIER (F.)
—	CORNET (A.)	—	WORMS (R.)
—	HOUSSET (E.)	—	BOUVIER (J.)
—	LAROCHE (Cl.)	Pathologie respiratoire ...	TURIAF (J.)
à titre personnel.	AZERAD (E.)	Pathologie et Thér. géné.	MAURICE (P.)
—	BOUR (H.)	Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
		Thérapeutique appliquée ..	MARCHE (J.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Cliniques :	MM.
— cardiolog. (Boucicaut) ..	LENÈGRE (J.)
— cardiolog. (Broussais) ..	SOULIÉ (P.)
— dermatol. (Saint-Louis) ..	DUPERRAT (F.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) ..	DEGOS (R.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	DECOURT (J.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..	MOLLARET (P.)
— à titre personnel ..	BASTIN (R.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) ..	DELAY (J.)
— à titre personnel (neuro-psychiatrie) ..	PICHOT (P.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) ..	CASTAIGNE (P.)
— neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
— à titre personnel ..	LHERMITTE (F.)
— neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— maladies du sang (Broussais) ..	BERNARD (J.)
— à titre person. (hématol.) ..	ANDRÉ (R.)
— — — — —	BOUSSER (J.)
— — — — —	DREYFUS (B.)
— médicales : <i>Bicêtre</i> : DEPARIS (M.) - <i>Broussais</i> : MILLIEZ (P.) - <i>Cochin</i> : PÉQUIGNOT (H.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIETY (M.) - <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) - <i>Saint-Antoine</i> : BOUDIN (G.); CONTE (M.); KOURILSKY (R.).	
— médicale propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) ..	DOMART (A.)
— Séméiol. méd. (Lariboisière) ..	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié) ..	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild) ..	WOLFROMM (R.)

Cliniques :	
— d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
— à titre personnel ..	GIBERTON (A.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ...	LAURENCE (G.)
— — — — —	KLUSS (R.)
— — — — —	N...

CHAIRES DE CLINIQUES :

Cliniques :	
— carcinolog. (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— à titre personnel ..	BRÉHANT (J.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); BAUMANN (J.) - <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— thérap. chirur. (Vaugirard)	ROUX (M.)

Cliniques :	MM.
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
— néphrologique (Necker) ..	HAMBURGER (J.)
— à titre personnel ..	RICHET (G.)
— — — — —	CROSNIER (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
— médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
— pédiatrie (Trousseau) ..	BRISAUD (H.)
— à titre personnel ..	LESOBRE (R.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) ..	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau) ..	LAPLANE (R.)
— à titre personnel ..	POLONOVSKI (Cl.)

Cliniques :	
— pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
— à titre personnel ..	KREIS (B.)
— — — — —	MEYER (A.)
— rééducation motrice ...	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
— — — — —	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
— à titre personnel ..	FISCHGOLD (H.)
— — — — —	TUBIANA (M.)
— — — — —	CHERIGIE (E.)

Cliniques :	
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
— rhumatol. (Lariboisière) ..	SÈZE (S. de)
— toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

Path. chirur. à titre person.	RAMADIER (J.)
Physiologie et path. obstét.	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	MONSAINGEON (A.)

Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis) ..	DEBEYRE (J.)

Cliniques :	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ...	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	PADOVANI (P.)

	MM.
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	CAUCHOIX (J.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel.	CHIGOT (P.-L.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	MATHEY (J.)
à titre personnel.	GAUDART
	D'ALLAINES (Cl. de)
— chir. et gynéc. (Broca).	HUGUIER (J.)

	MM.
— obstétric. (Baudelocque).	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine).	MERGER (R.)
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié).	DAVID (M.)
à titre personnel.	LEBEAU (J.)
— ophtalmolog. (Cochin).	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu).	OFFRET (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
— stomatol. (Salpêtrière) ..	CERNEA (P.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— — (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique ...	GUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale : CARTIER (P.); GONNARD (P.); NORDMANN (J.).	
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie : BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.).	
Hygiène : BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.).	
Médecine légale : CECCAL (P.); HADENGUE (A.); FOURNIER (E.).	

Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale : COURSAGET (J.); GREMY (F.); PELLERIN (P.).	
Physiologie : DURAND (J.); GIRARD (Fr.); HUGELIN (A.).	
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.) *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)	Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
		Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.); LAURENT (H.); LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mme CONTET (J.); Mlles DUROZOY (M.-F.); ROBERGE (D.); LE QUANG LINH (G.); REUGE (M.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A SA MAJESTÉ LA REINE

*Symbole prestigieux du Trône millénaire
qui œuvre pour le Progrès, l'Indépendance
et la Paix du peuple khmer.*

Hommage de notre profonde vénération.

A MONSEIGNEUR LE PRINCE NORODOM SIHANOUK PREAH UPPAYUVAREACH

*Père de l'Indépendance nationale " qui
souffre des maladies de ses sujets plus que
des siennes " et dont la bienfaisance hâte les
progrès de la médecine au Cambodge.*

*Hommage déférent de notre indéfectible
dévouement.*

A MES PARENTS

En témoignage des sacrifices qu'ils ont consentis.

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A MA BELLE-MÈRE

Qui m'a beaucoup aidé très courageusement au cours de mes études en France.

Expression de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME

Qui m'a encouragé tout au long de mes études et qui n'a cessé de m'aider moralement.

Expression de ma profonde tendresse.

A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A TOUS LES AMIS ET CONFRÈRES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBARRE

Professeur de Rhumatologie Médicale et Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Directeur du Centre de Recherches
sur les Maladies Ostéo-Articulaires
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici le témoignage de
notre reconnaissance et l'assurance de notre
respectueux attachement.*

A NOS JUGES

Nos sentiments respectueux.

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL MEMIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chef de Service de la Deuxième Médecine
de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
qui a bien voulu me confier ses documents
précieux et me guider tout au long de ce
travail.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de ma
reconnaissance et de mon profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR AMOR

*Qui m'a beaucoup aidé et donné de très
bons conseils pour la bonne marche de ce
travail.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de ma
reconnaissance et de mon respect.*

A MONSIEUR LE LIEUTENANT-GÉNÉRAL LON NOL

Premier Vice-Président du Conseil des Ministres
Ministre d'Etat chargé de la Défense Nationale

Serviteur dévoué du Trône.

*Patriote éclairé, épris de justice et de
grandeur nationale.*

*Notre profonde admiration et notre dé-
vouement indéfectible.*

A SON ALTESSE

LE PRINCE SISOWATH METHAVI

Attaché Militaire, Naval et de l'Air
près l'Ambassade Royale du Cambodge à Paris

*Qui n'a jamais cessé de nous donner un
soutien moral au cours de nos études en
France.*

Témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE COLONEL SREY-SAMAN

Chef d'Etat-Major au Ministère de la Défense Nationale

A MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL THAI-SYCHHIN

Directeur du Service de Santé des FARK

A MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL KANG-KENG

*Qui ont beaucoup fait pour le Service de
Santé des FARK et pour nous tous.*

Expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes à Lyon

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BAYLON

Directeur de l'Ecole d'Application du Service de Santé des Armées
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL ROUFFILANG

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Sous-Directeur de l'Ecole d'Application
du Service de Santé des Armées

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE MALAFOSSE

Médecin Adjoint au Sous-Directeur chargé de l'Enseignement
à l'Ecole d'Application du Service de Santé des Armées

Qui nous ont réservé un accueil chaleureux et réconfortant et ont contribué ainsi, dans une très large mesure, à nos succès dans les études de la Médecine.

Humble témoignage de reconnaissance et de respect.

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE COURT

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASSÉ

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE TIA-KIM-HY

A MADAME LE DOCTEUR GUIRAUDON

*Qui ont contribué, dans une large mesure,
à réaliser ce travail.*

Humble témoignage de reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ ROYALE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PHNOM-PENH

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A TOUS NOS MAITRES ET PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE D'APPLICATION DU SERVICE
DE SANTÉ MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE

*A qui nous devons notre formation tant
théorique que pratique.*

Humble témoignage de reconnaissance.

INTRODUCTION

Le vaste domaine des affections ostéo-articulaires dites rhumatismales s'est encore enrichi, ces dernières années, grâce à la multiplication des moyens d'investigation radiologiques et biochimiques en particulier. Des maladies que l'on pensait nosologiquement indépendantes se sont scindées, d'autres se sont associées, en même temps que des tableaux anatomo-cliniques nouveaux se dégagèrent.

Il en est ainsi de la chondrocalcinose articulaire diffuse qui a suscité, depuis peu, de multiples travaux. Sa forme isolée est bien connue. Mais on insiste de plus en plus actuellement sur son association à une affection métabolique, endocrinienne ou générale ; ainsi, l'association :

chondrocalcinose articulaire diffuse - maladie goutteuse

a attiré l'attention de nombreux auteurs ces dernières années.

Nous avons eu le privilège de pouvoir en réunir cinq nouvelles observations.

Cette association pose, en effet, de très intéressants problèmes qui, pour certains, paraissent déjà avoir reçu un début de solution :

- *un problème pratique* : on se trouve, en effet, le plus souvent devant un malade atteint depuis plus ou moins longtemps d'une goutte authentique, dont le diagnostic a été établi grâce aux données classiques, y compris l'efficacité du traitement par la colchicine. Puis, brusquement ou insidieusement, la thérapeutique devient moins active, le malade s'aggrave. Une surveillance radiologique et biologique permet alors de saisir l'apparition de signes nouveaux autorisant le diagnostic de chondrocalcinose articulaire diffuse surajoutée ;
- *un problème dogmatique* : car si la pathogénie de la goutte est aujourd'hui bien connue malgré certaines obscurités quant à la cause primitive du trouble métabolique, il n'en est pas de même quant à la chondrocalcinose articulaire, et encore moins quant à l'association des deux affections.

Etant donné le petit nombre d'observations authentiques illustrant cette association, nous avons décidé, sur le conseil de notre Maître, le Professeur DELBARRE, de consacrer notre thèse à cette question. Quatre observations ont pu être réunies à la Clinique Rhumatologique de l'Hôpital Cochin, auxquelles s'ajoute une observation aimablement prêtée par Monsieur le Professeur MEMIN : ce sont ces cinq observations qui constituent la base même de notre travail.

Ces observations, en outre, apportent un élément nouveau. Jusqu'ici, en effet, la cristallographie a occupé une place importante dans l'étude biologique et le diagnostic de la goutte, et de la chondrocalcinose. Mais c'est dans le liquide synovial que les cristaux étaient recherchés et étudiés. MEMIN a montré tout l'intérêt de la cristallographie faite à partir d'une biopsie de *tissu* synovial.

Pour faire du problème un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail suivant :

- tout d'abord, un « Historique » nous permettra de rappeler les grandes étapes de la connaissance du syndrome biologique de la goutte, et celles de la courte histoire de la chondrocalcinose, de découverte et de description très récentes ;
 - puis nous exposerons nos cinq observations ;
 - nos cas personnels, ceux qui ont été publiés antérieurement, formeront les éléments de base d'une étude clinique, anatomo-pathologique et pathogénique de l'association des deux états pathologiques qui la constituent ;
 - nous donnerons un développement important à la question du diagnostic, chapitre dans lequel nous inclurons, pour éviter les redites, les aspects radiologiques et biologiques des deux affections, et du tableau nouveau que leur coexistence réalise ;
 - nous terminerons par une esquisse du traitement.
-

HISTORIQUE

Pour mieux aborder l'étude de l'association goutte-chondrocalcinose, il nous a paru nécessaire de rappeler brièvement les principales acquisitions concernant les deux affections, avant de développer le problème posé par leur coexistence.

La goutte

La goutte est connue depuis la plus haute Antiquité ; des statues romaines de podagres le prouvent ; il a fallu cependant attendre le XVIII^e siècle (K.W. SCHEELE, en 1776 ; W.H. WOLLASTON, en 1797) pour que soit précisée la nature urique des calculs urinaires et des concrétions des goutteux, que l'on croyait calcaires. GARROD, en 1848, notait l'augmentation de l'uricémie chez les goutteux, l'incrustation uratique à la surface des os, des ligaments, des tendons et des gaines ; les cristaux d'acide urique étaient également trouvés dans les cartilages, dans le liquide synovial, la membrane synoviale et la pyramide du rein. HISS et FRENDEWEILER, en 1889, provoquaient une inflammation locale par l'injection *in situ* de cristaux d'urate de sodium. Pourtant, par la suite, on leur refuse tout rôle dans la crise de goutte. En effet, la colchicine, qui en est le médicament spécifique, ne modifie pas l'uricémie. On établit également l'absence de parallélisme entre l'hyperuricémie et la goutte, et on remarque que certains goutteux traités par les uricosuriques continuaient à faire des crises, malgré une uricémie basse.

L'examen de coupes tissulaires avait permis à EBSTEIN, KLEMPERER, VON NOORDEN, PFEIFFER, d'affirmer que l'attaque aiguë de goutte pouvait se produire en l'absence de cristaux d'acide urique ; on sait aujourd'hui que la préparation des coupes histologiques avait dissout les cristaux. Enfin, l'injection d'urate dans l'articulation ne reproduit pas l'inflammation goutteuse.

Il a fallu les travaux récents, facilités sans doute par l'amélioration des techniques cristallographiques, pour que soit établie la réalité de la présence de microcristaux dans le liquide articulaire ponctionné en crise aiguë : 26 fois sur 27 (PEKIN et SVAIFLER), 170 fois sur 179 (MAC CARTY), 40 fois sur 40 (AMOR et GUIRAUDON). On est donc arrivé à deux conclusions : la présence de microcristaux est nécessaire pour affirmer le diagnostic de crise de goutte ; cette présence est pathognomonique de la goutte.

Nous reviendrons sur ces points à propos du diagnostic et de la pathogénie de l'association qui nous occupe ici.

La chondrocalcinose articulaire diffuse

Les premiers cas en ont été publiés en 1928 par WERWATH. La première observation française est celle de RAVAULT (1959), à la suite du travail d'ensemble de ZITMAN (1957). Il s'agit d'une affection métabolique caractérisée par le dépôt d'un sel calcique sur les cartilages et les fibrocartilages. A partir de 1964, le diagnostic a porté sur les altérations radiologiques et sur la présence de microcristaux, ce qui a donné à la maladie une fréquence jusque-là insoupçonnée.

L'association

Mais si le syndrome primitif, parfois familial, a été largement décrit sous sa forme isolée, ce n'est que plus tardivement qu'ici encore la recherche plus systématique de l'affection a montré que celle-ci pouvait prendre une allure non plus primitive, mais associée, ou secondaire, à des maladies aussi variées que l'hyperparathyroïdie, l'hémochromatose, le diabète, la goutte enfin.

Déjà, on avait été frappé par la possibilité, pour la chondrocalcinose articulaire diffuse, de prendre une forme dite « pseudo-goutteuse ». Mais la réalité de la goutte associée à la calcification du cartilage fut bientôt vérifiée dans quelques observations.

C'est ainsi qu'en 1965, MAC CARTY retrouvait une telle calcification dans 25 pour 100 de ses cas de chondrocalcinose. Il en a été de même pour SOLNICA qui, en 1965, relève 12 cas dans la littérature. Cette association est donc bien réelle et finalement nullement exceptionnelle.

MOSKOWITZ et KATZ, en 1964, avaient étudié les chondrocalcinoses coexistant avec d'autres maladies rhumatismales : dans 2 cas de chondrocalcinose, ils trouvent des cristaux d'urate de sodium.

SERRE, SIMON et SANY, en 1965, précisant l'étiologie dans 30 cas personnels de chondrocalcinose, retrouvent chez deux malades une goutte certaine, avérée, tophacée. Dans le premier cas, une goutte polyarticulaire historique évoluant depuis vingt-deux ans, avec nombreux et volumineux tophi, traitée depuis neuf ans par les uricosuriques, a fait l'objet d'une étude systématique qui a révélé une calcinose des genoux, des hanches, de la symphyse pubienne. Dans le second cas, goutte tophacée chronique évoluant depuis trente ans, ayant débuté par des poussées inflammatoires du gros orteil, un examen systématique retrouva une chondrocalcinose de la hanche droite, des cartilages et des ménisques des genoux, de l'épaule droite, avec incrustation calcique à ce niveau.

En 1967, AMOR et GUIRAUDON rapportent l'observation d'un malade atteint de goutte tophacée compliquée de légère insuffisance rénale, bien contrôlée par allopurinol et colchicine ; à l'occasion d'une partie de chasse, une crise douloureuse du genou se déclenche, insensible cette fois à la colchicine prise pourtant à de fortes doses. L'examen du liquide articulaire objective certes des cristaux en aiguille d'urate, mais en faible nombre, par contre de très nombreux cristaux à bout carré non biréfringents et solubles dans l'E.D.T.A. La radiographie du genou révèle alors la présence de calcifications méniscales. Ainsi, au cours de la goutte, on peut parfois noter la présence de cristaux traduisant la chondrocalcinose, alors qu'inversement des cristaux d'urate ont été trouvés chez des sujets atteints de chondrocalcinose articulaire diffuse.

Dans les 12 observations recueillies par SOLNICA dans sa thèse, l'hyperuricémie était asymptomatique. C'est pourquoi AMOR et GUIRAUDON, étendant les limites de l'association, ont préféré parler de « chondrocalcinose et dyspurinie ».

La littérature consacrée à l'association chondrocalcinose articulaire diffuse et goutte est donc restreinte ; mais peut-être plus que de rareté, s'agit-il d'une absence de recherches cristallographiques et radiographiques systématiques qui, dans un certain nombre de gouttes résistant au traitement classique, révéleraient plus souvent la coexistence des deux maladies ; ce qui, sur le plan pratique, thérapeutique, comme sur le plan théorique, serait d'un gros intérêt.

Nous apportons cinq observations dont l'exposé suit.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

M. de F... René, soixante-cinq ans, officier en retraite, goutteux de longue date, est hospitalisé dans le Service le 12 décembre 1966 à l'occasion d'une poussée douloureuse récente.

- *Antécédents et histoire de la maladie :*

Ce malade, encore très actif, souffre de la goutte depuis trente-cinq ans. Les premiers épisodes douloureux remontent à 1931 et sont caractérisés par des crises fluxionnaires hyperalgiques et fébriles, salicylo-résistantes et colchico-sensibles ; successivement sont touchés : les genoux, les chevilles et les médio-tarsiennes, puis aux membres supérieurs, les carpes et les métacarpo-phalangiennes ; les gros orteils, par contre, n'ont jamais été touchés.

Ces accès fluxionnaires, de durée brève, quatre à cinq jours, se répètent le plus souvent à la faveur d'écarts alimentaires, telle la consommation de gibier qui déclenche le lendemain une crise articulaire brutale ; la fréquence de ces accès, au début assez espacés et peu invalidants, s'accroît et amène le malade à consulter. En 1953, un traitement urico-éliminateur par probénécide, associé à 1 mg quotidien de colchicine, transforme la vie de ce malade qui n'accuse plus qu'une ou deux crises articulaires par an. Il en est ainsi pendant treize années durant lesquelles M. de F... signale trois crises de coliques néphrétiques avec émission de sable urinaire et une crise douloureuse sous-diaphragmatique faisant découvrir une lithiase vésiculaire et un ulcus duodénal entraînant une gastro-entérostomie.

C'est en 1966 que la réapparition insolite de manifestations articulaires fluxionnaires l'amène à être hospitalisé dans le Service.

- *Examen clinique :*

A l'entrée, on est en présence d'un malade au bon état général et apyrétique, non pléthorique, pesant 74 kg pour une taille de 1,75 m.

L'aspect clinique est manifestement celui d'une goutte tophacée ; les atteintes articulaires prédominent aux extrémités ; les jointures sont déformées par des tophi localisés aux doigts, aux poignets et aux orteils, limitant par leur volume le jeu normal des articulations. Les genoux sont globuleux mais non hydarthrodiaux ; les autres articulations sont libres, le rachis dorso-lombaire souple.

On remarque une concrétion d'allure tophacée au pavillon de l'oreille gauche, mais les coudes sont libres.

L'examen somatique ne met en évidence aucune anomalie majeure, à l'exception d'une cicatrice de laparotomie souple et indolente ; c'est ainsi que l'abdomen est souple et qu'il n'existe ni hépato, ni spléno-adénomégalie ; les bruits du cœur sont normaux ; la pression artérielle est à 18-10 et les artères pulsatiles à tous les niveaux. L'appareil pleuro-pulmonaire est indemne cliniquement, ainsi que les appareils uro-génitaux et nerveux. Il n'existe ni glycosurie ni protéinurie.

Les radiographies montrent :

- aux pieds, des images typiques de goutte avec tophus et larges géodes ouvertes dans l'articulation des métatarso-phalangiennes des gros orteils, surtout à droite ; des images en hallebarde de l'extrémité distale du cinquième métatarsien gauche ;
- aux mains et aux poignets, des géodes para-articulaires et des tophi des articulations métacarpo-phalangiennes des index ;
- aux genoux, une calcification très nette des ménisques des genoux et des ligaments latéraux internes, mais surtout, la présence d'un fin liseré visible au niveau de l'interligne fémoro-tibial externe du genou gauche (*fig. 1*) ; ce liseré siège à distance des surfaces articulaires radio-opaques et prolonge en dedans les calcifications méniscales. Il s'y associe une arthrose tibiale banale ;
- au coude droit, l'existence d'une calcification du ligament latéral interne (*fig. 2*) ;
- par contre, il n'y a de calcifications ni aux épaules, ni au rachis, ni au bassin, en particulier à la symphyse pubienne, sur la membrane obturatrice et sur les coxo-fémorales.

En somme, images typiques de goutte aux pieds et aux mains ; calcifications méniscales des genoux et du cartilage d'encroûtement des articulations fémoro-tibiales ; présence de quelques calcifications ligamentaires.

Le bilan biologique s'inscrit ainsi :

- uricémie inférieure à 40 mg % au cours de six dosages successifs effectués sous bénomide et colchicine ;
- uraturie des vingt-quatre heures comprise entre 470 et 580 mg sous urico-éliminateurs (diurèse quotidienne de 1.200 ml) ;
- V.S. : 2 mm à la première heure ; 4 mm à la deuxième heure ;
- hémogramme : 4.500.000 G.R. ; 7.000 G.B. ; 70 % P.N. ; 12 % lympho ; 18 % mono ;
- électrophorèse des protides : albumine : 50 % ; GL-alpha-1 : 7 % ; alpha-2 : 11 % ; bêta : 14 % ; gamma : 18 % ;
- sédiment urinaire : rares leucocytes non altérés ; uroculture : stérile ; clearance de l'urée : 60 ml par minute ; P.S.P. : 70 % en 70 minutes ; clearance de la créatinine : 90 ml par minute ; urée sanguine : 0,35 g par litre ;
- calcémie : 94 mg % ; phosphorémie : 34 mg % ;
- réaction du latex et de Waaler-Rose : négatives ;
- cholestérol total : 1,85 % ; estérifié : 1,30 % ;
- glycémie : 1,04 g %.



FIGURE 1



FIGURE 2

• *Examens spécialisés :*

Analyse chimique de la concrétion du pavillon de l'oreille : présence exclusive d'urate de soude (Professeur agrégé MEUNIER).

La ponction du genou est blanche.

La biopsie synoviale du genou permet un examen anatomo-pathologique du cartilage et de la synoviale, son étude en lumière polarisée et l'examen de ce matériel par diffraction aux rayons X et aux infra-rouges.

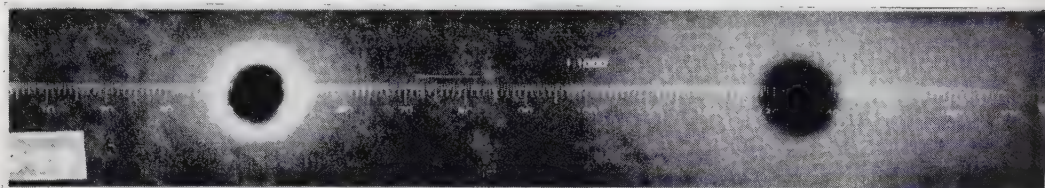
L'examen histologique montre que la plus grande partie des fragments prélevés sont en métaplasie chondroïde ; il existe des foyers de zones arrondies et polycycliques fixant mal les colorants, sauf le safran ; ces plages prennent de façon irrégulière les colorants du calcium (Docteur C. GUIRAUDON).

En lumière polarisée, ces plages apparaissent plus ou moins riches en cristaux biréfringents ; les autres franges synoviales montrent des lésions banales d'arthrose (Docteur C. GUIRAUDON).

Etude cristallographique du matériel calcique de la biopsie (1) :

Diffraction aux rayons X ; technique de Debye-Scherrer ; diamètre de la chambre : 180 mm ; rayonnement utilisé : raie K alpha du fer ; $\lambda = 1,93$ angstrom ; filtre au manganèse ; temps de pose : 6 heures.

L'examen est pratiqué à partir des parcelles solides du prélèvement biopsique.



Les valeurs de « d » ont été lues directement en fonction de la distance entre deux portions « l » symétrique des raies. Les intensités ont été appréciées visuellement par rapport à la raie « in » intensité la plus importante.

Voici les résultats de cette analyse :

<i>Valeurs de l'intensité de « d » en angströms</i>	<i>Intensité des raies</i>
7.970	{ 100
6.959	
4.560	
4.060	
3.440	{ 10
3.220	
3.100	
2.990	
2.790	60
2.670	80
2.500	60
2.360	40
2.260	20
2.100	10
2.000	40
1.760	40
1.570	10

Diffraction aux infra-rouges : cette étude complémentaire a permis de préciser l'existence d'une liaison « phosphate » et d'éliminer dans les fragments des traces de substances organiques, telles que les urates (absence d'effet Raman significatif).

(1) Cette étude est due à l'obligeance des Laboratoires de Biologie des Charbonnages de France, Verneuil-en-Halatte ; directeur : M. LE BOUFFANT ; technicien : M. TYCHOUX.

• *Evolution de l'affection pendant le séjour hospitalier :*

Pendant les huit jours de son hospitalisation, le malade ne présente aucun signe fluxionnaire articulaire, l'impotence est très discrète.

Il est maintenu sous bénomide (1 cm³ par jour) et colchicine (2 mg par jour). La ponction biopsique du genou est suivie le soir même d'une fluxion de l'article qui oblige à doubler les doses de colchicine ; cette posologie est maintenue quatre jours et coïncide avec une amélioration de l'état clinique.

A ce propos, il faut signaler que les accès fluxionnaires, jadis sensibles à 1 ou 2 mg de colchicine par jour, nécessitent depuis quelques mois des doses quotidiennes plus élevées (3 à 5 mg) et plus longtemps prolongées.

Le malade quitte le Service le 22 décembre 1966 et est revu six semaines plus tard. L'état articulaire est identique, il n'a pas présenté de nouveaux accès ; mais il a arrêté spontanément l'urico-éliminateur. L'uricémie remonte à 80 mg %.

EN RÉSUMÉ : Goutte tophacée polyarticulaire évoluant depuis trente-cinq ans sans atteinte clinique des gros orteils. Elle est restée longtemps paisible sous colchicine et uricoéliminateur (Probenécide). Depuis 1966, une dose plus élevée de ces médicaments est nécessaire pour enrayer les accès fluxionnaires. Les examens radiologiques montrent les signes caractéristiques de C.C.A. confirmée par la biopsie synoviale et l'étude des cristaux en lumière polarisée. Il s'agit donc d'une goutte tophacée ancienne associée à une chondrocalcinose articulaire du genou.

OBSERVATION N° 2

M. Mon... Michel, Français travaillant au Gabon, âgé de trente et un ans, marié et père de trois enfants, est suivi dans le Service depuis juillet 1966 pour goutte.

• *Histoire de la maladie :*

Le malade a fait sa première crise à l'âge de dix-sept ans, en mars 1954, après un effort physique intense (120 km à bicyclette) ; elle est localisée au gros orteil gauche ; une deuxième crise survient six mois plus tard ; elles cèdent l'une et l'autre spontanément en quarante-huit heures.

En 1955, il fait une crise environ tous les trois mois, sans causes déclenchantes précises.

Le diagnostic de goutte est porté pour la première fois en 1956. Un traitement par colchicine à faibles doses (0,3 mg par jour) est institué pendant un mois sans effets patents.

En 1957, aux crises atteignant le gros orteil gauche, succède une atteinte de l'inter-phalangienne distale du cinquième doigt gauche et apparaît un tophus sur la face dorsale de cette articulation.

En 1958, la goutte frappe la métatarso-phalangienne du gros orteil et les genoux.

La colchicine et les antalgiques sont employés lors des crises. Un tophus apparaît à l'oreille gauche.

En 1959, les crises augmentent de fréquence. Le malade ne suit ni régime, ni cure de diurèse.

En 1960, de nouveaux tophi apparaissent au niveau des coudes ; ils seront opérés en 1962.

De 1960 à 1966, surviennent de nombreux accès, environ trois à quatre fois par an, frappant les genoux, la cheville droite, les poignets et les doigts. Pendant ce temps, le malade prend du bénomide (1,50 mg par jour) et de la colchicine (1 mg par jour). Devant la répétition des crises, le malade est hospitalisé à la clinique rhumatologique en juillet 1966.

• *Antécédents familiaux :*

Deux frères sont gouteux, la mère présente une hyperuricémie (100 mg) asymptomatique, le troisième frère est atteint de « gravelle ».

• *Examen clinique :*

Les articulations atteintes sont libres, indolores, sans signes inflammatoires. On perçoit un craquement à la mobilisation des genoux. Les inter-phalangiennes proximales des troisième et quatrième doigts sont gonflées.

L'examen somatique est normal.

Les radiographies montrent :

1° Des géodes typiques de goutte des pieds et des mains.

2° Sur les clichés des genoux de face, la présence de deux opacités linéaires fines, comme tracées au crayon, symétriques, situées au niveau des interlignes externes des deux articulations, et à égale distance des surfaces articulaires. Images en faveur d'une calcification du cartilage articulaire (*fig. 3*).

• *Examens biologiques :*

Uricémie : 9,60 mg % (12,6 mg % avant traitement).

Uraturie des vingt-quatre heures : 1,208 g ; 1,040 g ; 1,180 g.

Vitesse de sédimentation : 2 mm à la première heure.

Numération-formule sanguine normale.

Clearance de l'acide urique : 12 ml par minute ; clearance de la créatinine endogène : 130,07 ml par minute.

H.L.M. : normale.

Urée : 0,25 g. Coefficient de Van Slyke : 65,25 ml par minute.

• *Examen anatomo-pathologique :*

Tophus goutteux du coude (Docteur LEMAIGRE, 9 août 1966) : le prélèvement intéresse le revêtement cutané bordé par un épithélium malpighien kératinisé en surface, de structure normale. Le derme profond est occupé par des masses nécrotiques comportant des cristaux de cholestérol et parfois entouré d'une réaction histocytaire macrophagique.

C'est là l'aspect histologique d'un *tophus goutteux typique*.

Aucun signe histologique de malignité.



FIGURE 3

• *Traitement et évolution :*

Au cours de son hospitalisation, outre le régime et la cure de diurèse, le malade est traité par colchicine (1 mg par jour) et hydroxyparazolopyrimidine (200 mg par jour).

A sa sortie de l'hôpital, en août 1966, il continue son traitement et n'a pas de crises paroxystiques, mais des douleurs intenses inter-phalangiennes de la main droite nécessitent parfois des doses de colchicine de l'ordre de 3 mg par jour, l'uricémie du 5 septembre est pourtant de 70,5 mg par litre.

Le bilan biologique, fait en septembre 1967, s'inscrit ainsi :

- uricémie : 68 mg % ;
- uraturie des vingt-quatre heures : 800 mg ;
- clearance de l'acide urique : 5,8 ml par minute ;
- clearance de la créatinine endogène : 146 ml par minute.

C'est à cette date que, vingt-quatre heures après un faux-pas, le malade fait deux petites crises du genou gauche, d'une durée de vingt-quatre heures.

En juin 1968, on constate une nette régression des tophi de l'oreille gauche et du pouce gauche.

D'ailleurs, depuis la prise d'allopurinol, le malade se sent beaucoup mieux.

EN RÉSUMÉ : Il s'agit d'une goutte polyarticulaire particulièrement sévère, précocement tophacée, hyperuraturique, à caractère familial et sans atteinte rénale chez un homme jeune, dont les radiographies des genoux révèlent la présence d'une chondrocalcinose articulaire associée.

OBSERVATION N° 3

M. Ler... Christian, âgé de quarante-six ans, conseiller en publicité, souffre d'une goutte et d'une insuffisance rénale suivies dans le Service depuis 1965.

• *Histoire de la maladie :*

Le malade a fait sa première crise à l'âge de vingt-neuf ans, en 1953 : crise typique de la métatarso-phalangienne du gros orteil droit, puis gauche ; début brutal, le plus souvent nocturne, avec articulation très gonflée, rouge, chaude, atrocement douloureuse, impotence fonctionnelle complète, dilatation veineuse, nette recrudescence nocturne, état subfébrile.

La crise qui dure environ cinq jours est sensible à la colchicine. Les crises se répètent une à deux fois par an, intéressant la métatarso-phalangienne des gros orteils, les chevilles et les genoux. Elles reconnaissent certains facteurs déclenchants, alimentaires (abats, gibier, sauces, chocolat, gruyère), surmenage articulaire et surmenage intellectuel.

La goutte devient tophacée après huit années d'évolution. Les tophi intéressent les premiers et deuxième orteils des deux pieds, le talon gauche, l'index droit, le pouce droit et le genou droit.

Depuis trois ans, s'est installé de façon permanente un enraidissement du genou et des chevilles qui gêne le malade.

En 1965, il est procédé à une tophectomie de l'index droit. Le malade prend 200 mg d'allopurinol avec des résultats fonctionnel et esthétique.

• *Antécédents :*

Pas d'antécédents familiaux de goutte, mais la sœur du malade a fait une crise de colique néphrétique.

Le malade a une néphropathie découverte en 1943, sous la forme d'une protéinurie, à l'occasion d'un examen systématique au décours d'une angine.

• *Examen clinique :*

L'état général est bon, le poids est de 67 kg pour une taille de 1,68 m.

1° Limitations permanentes de certaines articulations : chevilles et surtout genoux. Lors de la palpation et de la mobilisation passive des genoux, on perçoit une fine crépitation.

2° Volumineux tophi au niveau des pieds (métatarso-phalangienne du premier et du deuxième orteil) et du talon gauche.

Les autres organes sont normaux.

Le 30 novembre 1965, le malade fait une crise douloureuse du genou, qui ressemble aux accès goutteux dont il a l'habitude. Il prend de lui-même de la colchicine aux doses habituelles. La crise ne cède pas. Il augmente inconsidérément les doses sans effet sur la douleur. Il doit être hospitalisé d'urgence pour une perte de connaissance.

A son entrée, le genou est ponctionné. L'examen du liquide montre la présence de microcristaux de deux types : les uns en aiguilles, biréfringents, sont des cristaux d'acide urique ; les autres, à bouts arrondis, non biréfringents, sont vraisemblablement des cristaux de pyrophosphate de calcium.

Cette crise douloureuse pseudo-goutteuse, non sensible à la colchicine, était donc vraisemblablement une crise de chondrocalcinose.

• *Examen radiologique :*

Les clichés faits en novembre 1966 ont montré :

1° Des images de tophus des pieds avec géodes et pincements articulaires.

2° Sur le cliché de face du genou gauche, au niveau de l'interligne articulaire externe, une opacité dense, plus nette dans sa portion interne, correspondant à une calcification méniscale. On remarque aussi, au niveau de l'interligne interne, la présence d'une image finement tracée pouvant être une calcification articulaire.

Quant à l'opacité visible sur le cliché de face au niveau de l'échancrure intercondylienne, et qu'on retrouve sur le cliché de trois quarts, elle correspond à une image de calcification ligamentaire.

Sur le cliché de profil du genou droit, on signale la présence d'images de calcification capsulaire de la partie postérieure de ce genou et de celle de la capsule articulaire sus-quadricipitale (*fig. 4*).



FIGURE 4



FIGURE 4 *bis*

Sur le cliché de la main droite pris de face, se dessine entre le pyramidal et le semi-lunaire une opacité de faible tonalité dont le contour supérieur est bien net, aspect qui correspond à une partie du ligament calcifié.

• *Examens biologiques :*

- L'uricémie de base est élevée, à 100 mg % ; l'uraturie est normale, à 420 mg par vingt-quatre heures.
- La vitesse de sédimentation est à 18-43 et 25-50.
- Hématies : 4.420.000.
Leucocytes : 5.000.
Poly. neutro. : 65 %.
Lympho. : 30 %.
Mono. : 5 %.
- Le cholestérol total est à 3,15 g par litre et 3,70 g par litre.
Le cholestérol estérifié à 2,20 g par litre et 2,35 g par litre.
- L'urée sanguine est de 0,45 g et la protéinurie de 1,90 g par vingt-quatre heures.

Toutes les clearances sont abaissées : urée, 20 ml par minute ; P.A.H., 122 ml par minute. L'uurographie intra-veineuse montre un petit rein gauche et l'absence d'image lithiasique.

- La calcémie est à 96 mg par litre, la calciurie à 54 et 18 mg par litre.
- La phosphorémie est à 36 mg par litre.
- La phosphaturie est à 440 mg et 222 mg par litre.

• *Traitement :*

Depuis 1965, le malade reçoit 220 mg, puis 300 mg d'hydroxypyrazolopyrimidine et 0,5 mg de colchicine par vingt-quatre heures.

• *Evolution sous traitement :*

Cette thérapeutique, bien tolérée, s'avère efficace. Les tophi ont diminué de volume, il n'y a pas eu de crise de goutte depuis un an. L'uricémie est bien contrôlée et normalisée, l'urée sanguine est normale, à 0,40 g par litre. Par contre, le cholestérol reste élevé, à 3,30 et 3,70 par litre.

EN RÉSUMÉ : Il s'agit d'une goutte polyarticulaire, tophacée, hyperuricémique et normouratique, ayant débuté en 1954 par une crise typique des gros orteils. On ne trouve pas de contexte familial, pas de coliques néphrétiques, pas de lithiase rénale. Il existe une néphropathie apparue dix ans avant la goutte, à la suite d'une angine, glomérulonéphrite interstitielle avec albuminurie discrète, entre 0,5 et 1,58 mg.

Le traitement par l'hydroxypyrazolopyrimidine depuis 1965, 200, puis 300 mg et 1/2 mg de colchicine, est très bien toléré.

Le résultat est bon : diminution des tophi, uricémie bien contrôlée, urée sanguine normale à 0,40 g/litre, pas de crise de goutte depuis

un an. L'apparition d'une crise pseudo-goutteuse résistant à la colchicine permet de mettre en évidence des cristaux de pyrophosphate de calcium dans le liquide synovial.

Les examens radiologiques font découvrir une chondrocalcinose articulaire diffuse en 1966.

OBSERVATION N° 4

M. Sta... Jean, âgé de quarante-sept ans, entrepreneur de travaux publics, est hospitalisé le 13 septembre 1967 pour bilan d'une goutte.

- *Antécédents et histoire de la maladie :*

En 1955, à l'âge de trente-cinq ans, le malade souffre d'une crise goutteuse typique du gros orteil. Les crises se renouvellent environ dix fois par an et deviennent polyarticulaires, touchant les pieds, les chevilles et les genoux.

En 1960, un tophus apparaît au niveau de l'oreille gauche, suivi d'un deuxième au niveau du coude gauche en 1961.

En 1963, l'hyperuricémie s'élève à 110 mg ; des calculs uratiques sont éliminés.

En 1965, une appendicectomie déclenche une crise polyarticulaire touchant genoux et chevilles.

Depuis trois ans, les crises, moins violentes et moins fréquentes, cèdent toujours bien à la phénylbutazone et à la colchicine.

On ne retrouve pas d'antécédents de diathèse urique (goutte ou lithiase) dans la famille.

- *L'examen clinique :*

Révèle un bon état général (poids : 80 kg ; taille : 1,74 m). L'existence de tophus du coude gauche et de l'oreille gauche. Les chevilles sont augmentées de volume, surtout à droite. Légère raideur des genoux. Pas d'autres anomalies.

- *Les radiographies :*

Montrent un aspect hérissé du dos du pied, un pincement de l'interphalangienne distale du premier orteil droit avec des destructions des surfaces articulaires, des géodes des première et deuxième phalanges de l'index droit.

Au niveau des genoux, à côté de discrets signes d'arthrose, il existe des calcifications des ménisques visibles sur les clichés de face, avec de petites calcifications diffuses entre les épines tibiales. Les autres articulations sont indemnes de ce processus.

- *Examens biologiques :*

Uricémie : 8,72 mg %, 10,40 mg % au moment de la crise ; uraturie : 0,445 g, 0,478 g.

V.S. : 3 mm à la première heure, 7 mm à la deuxième heure. G.R. : 5.800.000. G.B. : 12.000. 71 % P.N. 23 % lympho. 6 % mono.



FIGURE 5

Bilan rénal : trace d'albumine (dosage de vingt-quatre heures). Les autres examens restent dans la limite normale.

Bilan phosphocalcique : calcémie à 98 mg par litre ; phosphorémie à 40 mg par litre ; calciurie à 44 mg par litre ; phosphaturie à 400 mg par litre.

Autres examens : hyperlipémie : 10,8 g par litre, légèrement augmentation des tests de floculation en rapport avec l'hyperlipémie.

• *Examen du liquide articulaire du genou gauche :*

Numération : 7.400 éléments. Formule : P.N. 65 % ; lympho. 20 % ; mono. 15 % ; ragocytes 14 % + ; très nombreux cristaux extra-cellulaires en aiguille biréfringents d'urate ; inclusions négatives. Sérologie (réaction de Waaler-Rose, réaction de Latex) : négative.

• *Evolution clinique sous traitement :*

Sous colchicine seule, le malade fait le 19 septembre 1967 une crise de goutte médiotarsienne et tibiotarsienne droite. Cette crise est améliorée en quarante-huit heures par 100 mg d'Indocid.

A sa sortie, on lui prescrit : colchicine, indocid, et une association comprenant : acide orotique, 0,250 g ; mercaptopyrazolopyrimidine, 0,050 g ; acétyl-amino-chloro-benzoxazole, 0,050 g. Comme on l'observe souvent au début d'un traitement hypouricémiant, deux crises surviennent : l'une vers la fin de septembre 1967, touchant la cheville droite et le pouce gauche ; l'autre en octobre, touchant les deux genoux.

EN RÉSUMÉ : Il s'agit d'un malade atteint d'une goutte polyarticulaire tophacée non familiale, présentant des signes urinaires (lithiase urique, albuminurie).

Il existe une polyglobulie sans cause décelable. Cette goutte change de caractère depuis l'hospitalisation. Les crises deviennent fréquentes et ne sont plus soulagées par les médicaments habituels.

Existence d'une chondrocalcinose touchant les deux genoux (découverte radiologique). Lors d'une crise douloureuse du genou, on découvre des cristaux d'acide urique et non de pyrophosphate, malgré les signes radiologiques de chondrocalcinose sur cette articulation.

OBSERVATION N° 5

M. Fer... Marcel, marinier mécanicien, âgé de cinquante-cinq ans, est suivi dans le Service depuis 1963.

• *Histoire de la maladie :*

Elle peut se diviser en trois épisodes :

1° La première partie dure quatorze ans : la goutte qui avait débuté très tôt, à l'âge de seize ans, reste monoarticulaire, ne touchant que le gros orteil.

2° La seconde période débute en 1940 : la goutte devient polyarticulaire.

3° La troisième période est marquée par un traumatisme crânien.

Depuis, semble-t-il, les crises deviennent subintrantes.

Des tophi font leur apparition, après trente ans d'évolution, aux oreilles et aux doigts. Des déformations articulaires s'ébauchent : hallus valgus, petite tuméfaction de la métacarpo-phalangienne des deux mains, ébauche de coup de vent cubital des doigts.

Jusqu'en 1963, le traitement à la colchicine se montre efficace, alors que le phénylbutazone est à l'origine de rectorragie.

L'examen lors de la première hospitalisation, en 1963, découvre alors des atteintes des mains, des pieds et du genou gauche, l'existence de microtophus à l'oreille gauche et d'une parotidite bilatérale qui évolue parallèlement aux accès goutteux.

En 1963, il a eu une intervention (arthrodèse) pour hallus rigidus bilatéral. Les crises vont survenir sur un fond douloureux.

En 1966, alors qu'il est sous colchicine et hydroxypyrazolopyrimidine, le malade a une crise particulièrement douloureuse des genoux et des pieds sur laquelle l'effet de l'association indométhacine - colchicine est spectaculaire. Cette crise l'amène à se faire hospitaliser.

- *Antécédents :*

Le père du malade était un grand goutteux, décédé de néphropathie goutteuse.

- *Examen clinique :*

Tophi aux oreilles, aux deuxième, troisième doigts de la main droite et au tendon d'Achille droite ; genou froid ; parotidite bilatérale.

- *Examen radiologique :*

Les clichés des genoux faits en 1963 sont tout à fait normaux, alors que chez ceux de 1965, on trouve le liseré de calcification punctiforme ne formant pas une ligne continue. Ces images ne subissent pas de franche modification sur les clichés de 1967. En outre, on constate l'existence d'une arthrose fémoro-trotulienne.

- *Examen biologique :*

Les examens de l'uricémie pratiqués en 1963 sont tous supérieurs à 7 mg %, pouvant atteindre à plusieurs reprises 10 mg %.

Par contre, l'uraturie est normale.

G.R. : 4.870.000. G.B. : 5.000. 71 % poly. 26 % lympho. 3 % mono.

Pas de protéinurie. L'urée sanguine est normale. La clearance de l'urée est à 52 ml par minute, du mannitol à 102 ml par minute, de l'acide para-amino-hippurique à 337 ml par minute. L'élimination de la phénolsulfonephtaléine est de 35 % après 15 minutes et de 65 % après 70 minutes. La ponction-biopsie rénale révèle l'existence d'altérations aspécifiques en rapport avec l'âge.

Dans le sang, la calcémie est à 109 mg par litre, 100 mg par litre ; la phosphorémie à 48 mg par litre, 35 mg par litre.

Dans les urines, la calciurie est à 64 mg par litre, 29 mg par litre ; la phosphaturie à 330 mg par litre, 225 mg par litre.

• *Evolution :*

A la sortie de l'hôpital, le malade fait encore deux crises touchant les deux genoux, alors qu'il reçoit une association contenant : acide orotique, 0,50 g ; mercapto-pyrazolopyrimidine, 0,100 g ; acétyl-amino-chlorobenzoxazole, 0,100 g ; puis : acide orotique, 0,50 g ; acide acétyl-amino-chlorobenzoxazole, 0,100 g.

Après cinq jours de prise d'amplivix, il fait en juillet 1966 une crise nocturne douloureuse de la région lombaire. L'interrogatoire ne retrouve aucune notion de brûlure à la miction ni de sable urinaire. Comme il peut s'agir d'une crise de colique néphrétique favorisée par l'amplivix, on remplace ce médicament par l'hydroxypyrazolopyrimidine avec un excellent résultat.

En 1967, on utilisera la colchicine et une association d'acide orotique, 0,250 g ; mercaptopyrazolopyrimidine, 0,050 g ; acétyl-amino-chlorobenzoxazol, 0,050 g ; diurèse et régime avec un aussi bon effet. L'uricémie oscille autour de 65 mg_‰. Un arrêt intempestif de novembre 1967 à janvier 1968 entraîne trois crises des genoux de trois à quatre jours. La reprise du traitement fait tout rentrer dans l'ordre. Les genoux cependant restent douloureux. L'uricémie est à 6,3 %.

EN RÉSUMÉ : Il s'agit d'une goutte familiale, polyarticulaire, tophacée, évoluant depuis l'âge de seize ans, hyperuricémique, normo-uraturique, avec bilan biologique rénal normal et ponction-biopsie rénale montrant des modifications aspécifiques. Les crises fluxionnaires, longtemps sensibles à la seule colchicine, ne disparaissent à présent que par la prise permanente d'hypo-uricémiants. Les examens radiologiques de 1967 montrent une chondrocalcinose du genou gauche, caractérisée par une calcification des ménisques.

	Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V
âge	30	17	29	35	16
tophus	++	++	++	++	++
famille	néant	+++ 3 frères mère 100 mg	sœur CN	néant	père décédé de néphropathie goutteuse
hyperuraturie	0	+	0	0	0
Rein CN	+	0	0	0	0
IR		0	+	0	0
siège de la CCA	genoux coude	genoux	genoux poignet	genoux	genoux
biopsie synoviale	+				
ponction					
articulaire :					
- cristaux PPC			+		
- cristaux					
ac. urique			+	+	
crise goutte sur					
articulation					
atteinte de la CCA	+	+	+	+	+
hyperlipémie				+	
manifestations propres à la CCA			+		

Observations	Chondrocalcinose articulaire	Crise de pseudogoutte confirmée	Lésions associées
Obs. I genoux :	calcification méniscale bilatérale liséré sur l'interligne fémorotibial externe, calcification des ligaments latéraux internes		arthrose modérée plaque sous- chondrale intacte
coude :	calcification du ligament latéral interne		
Obs. II genoux :	opacité linéaire fine sur les interlignes externes		aucune
Obs. III genoux :	opacité dense occupant la majeure partie de l'interligne externe, opacité dense de l'échancrure intercondylienne (calcifications des ligaments croisés, calcif. capsulaire postérieure)	+	aucune
Obs. IV genoux :	calcification méniscale, petites calcifications entre les épines tibiales		discrète ostéo- phytose condylienne
Obs. V genoux :	1953 : pas de calcification visible 1965 : liséré de calcification punctiforme ne forment pas une ligne continue 1967 : pas de modification franche des images		arthrose fémoro- rotulienne

	Malade B...	Malade S...	Malade E...
âge	26	35	20
tophus	+	+	+
famille	0	0	père goutteux à 65 ans
hyperuraturie		+	
rein : col. néphr.	+		+
insuffisance rénale	+		
siège de la CCA	genou	genou	genou
accès microcristallin vérifié		+	
cristaux d'acide urique			
cristaux de PPC			
manifestations propres à la CCA	0	0	0

CHAPITRE III

ANATOMOCLINIQUE

Le problème étudié dans ce travail étant celui de l'association chondrocalcinose articulaire diffuse - goutte, c'est sur elle que nous insisterons. Toutefois, il nous paraît nécessaire de rappeler brièvement la symptomatologie propre à chacune de ces maladies, afin de mieux comprendre les modifications apportées au tableau clinique lorsqu'elles coexistent.

LA GOUTTE

Il n'est pas nécessaire d'insister sur l'aspect des poussées fluxionnaires articulaires, chaudes, douloureuses, fébriles, dont la répétition au cours des années réalise la maladie goutteuse. L'uricémie peut être modérément augmentée, l'uraturie faible. Souvent, on retrouve des atteintes familiales, sous les diverses formes que peut prendre un trouble du métabolisme acido-urique : gravelle, crises néphrétiques, goutte tophacée authentique. Le goutteux est soulagé par la colchicine, ce qui, avec la présence de cristaux d'urate de soude dans le liquide articulaire, représente un élément de diagnostic indiscutable.

LA CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE DIFFUSE

Moins répandue que la goutte, elle nous semble mériter quelques rappels cliniques.

Les deux sexes sont atteints, avec une légère prédominance masculine. Deux pics de fréquence se situent entre 20 et 30 ans, et entre 50 et 70 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 53 ans.

Il en existe trois formes :

a) LA FORME PSEUDO-POLYARTHRITIQUE :

Les signes inflammatoires articulaires persistants, les douleurs de dérouillage matinal, l'épaississement de la synoviale, l'accélération de la vitesse de sédimentation évoquent un rhumatisme inflammatoire, infirmé par le caractère peu destructif des polyarthrites, la brièveté des poussées douloureuses, la négativité persistante des réactions sérologiques. Les lésions radiologiques établiront le diagnostic.

b) LA FORME PSEUDO-ARTHROSIQUE :

Sur une arthrose commune se développent des calcifications méniscales ou cartilagineuses, et apparaissent des crises douloureuses aiguës inhabituelles de localisation. Cette fois encore, le diagnostic s'établira sur les examens biologiques et radiologiques.

c) LA FORME PSEUDO-GOUTTEUSE :

C'est celle qui nous intéresse le plus. Elle donne lieu à des crises fluxionnaires d'apparition inopinée, atteignant leur acmé en douze-quarante-huit heures, soit une durée un peu supérieure à celle de la goutte. Il y a gonflement, épanchement articulaire, chaleur locale, douleur à la mobilisation, parfois fièvre. Mais la pseudo-goutte diffère de la goutte authentique par ses localisations, le gros orteil n'étant qu'exceptionnellement frappé. Le siège de prédilection est le genou, mais toutes les grosses articulations peuvent être touchées. On peut constater des blocages douloureux de la colonne vertébrale, à l'étage cervical surtout, parfois aussi à l'étage dorso-lombaire, en imposant alors pour un lumbago aigu. Il s'agit vraisemblablement de calcifications de l'appareil intersomatique. Parfois, la colchicine exerce une action bénéfique sur les poussées de pseudo-goutte, au cours desquelles le liquide articulaire examiné se montre riche en microcristaux, en leucocytes souvent phagocytés. La crise de pseudo-goutte peut survenir au niveau d'une articulation radiologiquement normale.

La pseudo-goutte est due à l'invasion brutale de la cavité articulaire par des *microcristaux de pyrophosphate de calcium*. C'est donc surtout sur la nature de ces microcristaux, établie par cristallographie, que l'on se fondera pour faire la différence entre goutte et chondrocalcinose de type pseudo-goutte.

L'ASSOCIATION CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE DIFFUSE - GOUTTE

A la période d'état, le tableau clinique va procéder de la symptomatologie des deux affections associées. Mais celles-ci ne débute pas simultanément, loin de là, et dans les cas que nous avons pu observer et rapporter, la goutte a été la première en date.

Les circonstances de révélation : chez nos 5 malades, il existait une goutte authentique, de longue date, avérée, tophacée, poly-articulaire.

La découverte de la chondrocalcinose associée a eu lieu fortuitement sur les clichés radiographiques dans deux observations : les cas *n*^{os} 2 et 3. Cet examen radiographique avait été fait au niveau des articulations atteintes.

Le diagnostic de l'association a été orienté dans les trois autres cas (*obs. n*^{os} 1, 4 et 5) par un changement dans l'allure clinique, et surtout par une résistance à un traitement jusque-là efficace. C'est alors que l'on a demandé un examen radiographique des articulations intéressées.

- Aspects articulaires de cette association.

Tous nos malades souffraient des genoux et avaient à ce niveau des crises fluxionnaires. Dans deux cas (*obs. n*^{os} 1 et 5), on peut parler d'un état hyperalgique, alors qu'un autre malade (*obs. n*^o 2) n'a présenté que des crises larvées.

D'autres articulations : chevilles, métatarso-phalangienne, poignet, métacarpo-phalangienne, interphalangienne, ont été également atteintes par ces manifestations à caractère inflammatoire, sans que l'on puisse affirmer la responsabilité isolée de la chondrocalcinose articulaire.

En dehors des localisations articulaires, il est possible de mettre en évidence des calcifications du ligament triangulaire, comme dans notre *observation n*^o 3, où il semble plutôt s'agir de crises goutteuses.

Les manifestations articulaires *chroniques* semblent peu importantes dans l'association des deux affections. Certes, chez nos malades, il nous a été donné d'observer quelques douleurs atypiques de dérouillement, quelques sensibilités à la pression au niveau des genoux et des chevilles. Toutefois, sur les clichés, il n'est pas rare de trouver des aspects d'arthrite et d'arthrose. Ce fut le cas pour nos *observations n*^{os} 1, 4 et 5.

Il était intéressant de relever quelles étaient les articulations atteintes de lésions de chondrocalcinose chez des malades suivis pour maladie goutteuse. Malheureusement, un seul de nos malades a eu une exploration radiographique complète du squelette. Et dans nos quatre autres cas, nous n'avons eu que des clichés radiographiques des genoux, des mains et des pieds. Il nous est donc difficile d'ajouter aux observations de chondrocalcinose antérieurement publiées, nos propres cas. De plus, lorsqu'il y a association, des localisations articulaires sont également dues à l'affection goutteuse. Dans notre matériel clinique, nous avons trouvé par ordre de fréquence croissante des atteintes des métatarso-phalangiennes, des chevilles, de métacarpo-phalangiennes, des poignets.

Il est cependant intéressant de reproduire ici un tableau fondé sur 192 cas antérieurement publiés et sur 31 cas, tel qu'on le trouve dans la thèse de SOLNICA. Tableau montrant la répartition topographique de l'image radiologique dans la chondrocalcinose articulaire diffuse : formes isolées et formes associées à la goutte.

Articulations	Chondrocalcinose isolée		Chondrocalcinose et goutte associées
	192 cas de la littérature	31 cas thèse de SOLNICA	5 cas personnels
acromio-claviculaire	7	0	
sterno-claviculaire	11	0	
épaules	63	7	
coudes	54	2	1
carpes	61	11	1
métacarpo-phalangienne	17	0	
doigts	1	0	
symphyse pubienne	66	9	
hanches	65	13	
genoux	139	29	4
ménisques			
cartilage	112	17	3
tibio-péron.sup.	3	1	
chevilles	22	1	
pieds	12	0	
sacro-iliaques	20	2	
V. cervicales			
nucleus	0	0	
anneau fibreux	5	2	
indéterminé	3	0	
V. dorsales			
nucleus	2	1	
anneau fibreux	5	2	
indéterminé	5	0	
V. lombaires			
nucleus	4	0	
anneau fibreux	115	6	
indéterminé	10	0	

Les examens de laboratoire

Ils sont essentiels dans l'étude de la goutte, de la chondrocalcinose articulaire diffuse et, *a fortiori*, dans l'étude de l'association de ces deux affections.

• La ponction articulaire

Devant une articulation douloureuse et inflammatoire, aux diverses explorations classiques s'est récemment ajoutée la ponction, dans le but de préciser s'il s'agit — ou non — d'une arthrite micro-cristalline et, dans l'affirmative, d'en définir la nature.

La ponction immédiate de l'articulation douloureuse a de multiples avantages, puisque l'évacuation du liquide soulage le malade et qu'elle permet au laboratoire de rechercher les microcristaux. Il suffit, pour effectuer cette recherche, de placer une goutte de liquide articulaire entre lame et lamelle, sans coloration, et de l'examiner au microscope.

Naturellement, la recherche sera facilitée si on a pratiqué au préalable une centrifugation qui enrichira la goutte examinée en éléments et en microcristaux. Il est également préférable de luter les bords de la lamelle avec de la paraffine, ce qui évite les mouvements de liquide. Enfin, on réduira l'intensité de la lumière qui arrive sur l'objet en abaissant le condensateur. Avec ces précautions, on voit parfaitement les cellules du liquide articulaire et même les microcristaux soit dans leur cytoplasme, soit en dehors de celui-ci.

On peut s'attendre, dans les formes d'association, à trouver des cristaux d'urate de soude monosodique, qui caractérisent l'accès goutteux, des cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté, qui sont le fait de la chondrocalcinose articulaire.

Le tableau qui suit résume les éléments d'identification respective des cristaux dans le liquide articulaire ; en pratique, la différenciation morphologique est peu significative.

Identification des cristaux du liquide articulaire			
Caractéristiques	Urate de soude monosodique	Pyrophosphate de Ca dihydraté	
		Forme monoclinique	Forme triclinique
Taille	0,5 à 0,10		0,5-0,10
Forme	en aiguille	en aiguille	parallélipédique
Situation	intra et extra-cellulaire		intra et extra-cellulaire
Solubilisation	par solution alcaline par uricase		solution acide C pH = 5,5 EDTA à 10 %
Lumière polarisée	très biréfringent	peu biréfringent	peu biréfringent
Spécificité			
	GOUTTE	CHONDROCALCINOSE PRIMITIVE OU SECONDAIRE	

ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE

Il s'agit, dans l'observation n° 1, d'un sel de calcium bien particulier qui est le pyrophosphate de calcium hydraté.

En se référant au Kwic Guide, on remarque que les raies caractéristiques de l'échantillon analysé correspondent presque parfaitement à ce sel de calcium. Elles se différencient notablement des autres sels de calcium et des autres formes de pyrophosphate de calcium.

• La biopsie synoviale

C'est une méthode beaucoup plus rarement utilisée que la ponction de liquide articulaire, aussi les documents anatomo-pathologiques de la chondrocalcinose articulaire sont-ils encore rares.

La biopsie synoviale est cependant le seul moyen de diagnostic en l'absence de liquide articulaire. Nous devons à MEMIN et GUIRAUDON des comptes rendus histo-pathologiques du plus haut intérêt. Dans notre première observation, le fragment ramené était techniquement satisfaisant, sa plus grande partie était en métaplasie chondroïde ; dans ces foyers chondroïdes, il existait des zones arrondies ou polycycliques fixant mal les colorants, sauf le safran, et prenant de façon irrégulière les colorants du calcium. Sous lumière polarisée, ces plages apparaissent plus ou moins riches en cristaux biréfringents ; les autres franges synoviales montrant des lésions banales d'arthrose.

De nos observations et des rares descriptions publiées, nous pouvons dégager les aspects obtenus :

a) ASPECT MACROSCOPIQUE :

Cartilages et fibrocartilages présentent de petites traînées ocre jaune, de faibles dimensions, 1 à 4 mm de long, un peu rugueuses, faisant saillie à la surface du cartilage.

b) ASPECT MICROSCOPIQUE :

On distingue deux types de lésions :

- d'une part, un état dégénératif du cartilage et de ses annexes, sans signes histologiques d'inflammation (en dehors des poussées) ;
- d'autre part, une incrustation calcique des éléments de l'article.

c) LÉSIONS CAPSULO-SYNOVIALES :

La capsule articulaire est le siège d'une fibrose avec prolifération de la synoviale qui s'épaissit et émet de nombreuses villosités. Au sein

de cette fibrose, se trouvent quelques plages de nécrose, entourées de fibres conjonctives. Ces zones dégénérées ou nécrosées sont imprégnées de dépôts calcaires, tantôt amorphes, tantôt cristallins. La réaction inflammatoire est mineure à leur niveau.

d) LÉSIONS DES CARTILAGES ET DES FIBROCARILAGES :

Elles consistent en anomalies de type dégénératif de la substance fondamentale du cartilage qui subit, à sa partie superficielle, une transformation fibrillaire. A ses parties moyennes et profondes, on trouve des plages de nécrose à bords nets, entourées d'une prolifération chondrocytaire qui pénètre dans la plage sous-chondrale.

La substance fondamentale est envahie par du tissu conjonctif vasculaire qui comble les lacunes et réalise un mode de réparation du cartilage. Tardivement, l'épaisseur du cartilage va diminuer par résorption des cavités pathologiques. Dans ces zones de nécrose et dans la substance fondamentale, on trouve des dépôts calciques cristallins biréfringents donnant un aspect de cristaux de neige.

* *

Quelle évolution particulière va revêtir cette association de chondrocalcinose articulaire et de goutte ?

La période de goutte isolée, qui peut occuper plusieurs décennies, ne diffère pas d'une maladie goutteuse qui ne se compliquera jamais de chondrocalcinose.

L'association réalisée, il semble que l'évolution dépende surtout de la goutte. Celle-ci risque en effet de connaître une aggravation, puisque les poussées, jusque-là sensibles au traitement colchinique, vont lui être rebelles : c'est même là souvent, nous l'avons dit, un mode de révélation de la chondrocalcinose associée. Devant la persistance des phénomènes fluxionnaires et algiques, on demande un examen radiographique, qui révèle alors une calcification cartilagineuse qui n'appartient pas à la goutte sous-jacente.

Le pronostic sera donc d'autant meilleur que la goutte elle-même évoluera, spontanément, favorablement. Les crises fluxionnaires, dans les formes associées, surviennent généralement deux à trois fois par an. Dans des cas exceptionnels, on les verra survenir une ou deux fois par mois. Entre les crises, au début, l'articulation demeure parfaitement normale. Ce n'est que par la suite qu'apparaissent des gonflements, une certaine douleur à la marche, une certaine raideur et des craquements perçus à la mobilisation.

Pourtant, la douleur peut persister au repos. Il faut savoir que les vraies raideurs, les destructions et amputations articulaires sont l'œuvre de la goutte et, dans ces formes sévères, la maladie risque d'entraîner un état d'infirmité.

On peut redouter que, devenue insensible aux uricosuriques habituels, la goutte prenne une allure très grave, favorisant les complications classiques, tophi invalidants, néphropathies goutteuses, lithiase.

Il est certain que la reconnaissance, dès sa constitution, de la chondrocalcinose articulaire diffuse chez un goutteux avéré doit pouvoir améliorer le pronostic. Bien que la chondrocalcinose ne comporte guère de traitement spécifique, on saura cependant lutter contre le double trouble métabolique par des chélateurs, un régime, en modifiant judicieusement l'attitude thérapeutique habituelle dans la goutte isolée.

CHAPITRE IV

PATHOGENIE

Nous pouvons, dans un premier temps, préciser les rapports entre goutte et chondrocalcinose articulaire à la lumière de nos observations et de celles d'autres auteurs.

LA GOUTTE

La goutte, dans tous les cas, a précédé de longue date la découverte de la chondrocalcinose articulaire.

Cette précession est de plusieurs années et souvent même de plusieurs décennies.

L'âge du début de cette goutte est variable, mais, dans nos cinq cas, les premières crises sont apparues avant l'âge de trente-cinq ans. Le début fut même plus précoce chez deux malades : seize et dix-sept ans.

Dans tous les cas, il s'agit de *gouttes multitopacées*.

Ces gouttes peuvent avoir *un caractère familial ou non*, elles peuvent être *hyperformatrices ou non*.

Lorsqu'il existe des antécédents familiaux (cas n^{os} 2 et 5), il est intéressant de noter deux types d'hérédité différents.

Dans le cas n^o 2, deux frères du malade sont gouteux. Le troisième frère est lithiasique, la mère est atteinte d'une franche hyperuricémie à 100 mg, mais asymptomatique.

Ce malade souffre d'un déficit important en hypoxanthine guanine phosphoribosine transférase, déficit enzymatique lié au sexe, donc transmis par sa mère, et ne touchant que les garçons.

Pour le cas n^o 5, au contraire, c'est le père qui était atteint de goutte et de néphropathie.

L'existence ou l'absence d'insuffisance rénale n'influence pas l'apparition de la chondrocalcinose articulaire.

Dans cette association, seule semble compter, en ce qui concerne la goutte, la durée d'évolution, l'hyperuricémie et la surcharge uratique des tissus.

Le type de goutte, hyperformatrice ou non, familiale ou non, avec insuffisance rénale ou non, n'intervient pas.

Si on tient compte du fait qu'une hyperuricémie isolée est fréquemment associée à la chondrocalcinose, on peut même aller jusqu'à dire que le seul point de contact entre les deux affections est l'hyperuricémie.

LA CHONDROCALCINOSE

Nous avons la preuve, dans l'*observation n° 5*, de son apparition secondaire à la goutte.

Dans tous les cas, elle atteint essentiellement les genoux.

Une seule observation comporte une atteinte du ligament triangulaire du poignet et, une autre, une calcification du ligament latéral interne du coude.

L'aspect radiologique de ces chondrocalcinoses est variable.

Jamais on n'observe ce liseré continu soulignant, comme d'un trait de crayon gras, les contours articulaires. Ce liseré, lorsqu'il existe, est discontinu, quelquefois difficilement visible. Dans l'*observation n° 3*, au contraire, l'opacité occupe toute l'épaisseur des ménisques et des ligaments croisés.

Les lésions osseuses associées à ces images sont modérées : aucune lésion de la plaque sous-chondrale en particulier.

Dans trois observations, il coexiste de discrètes images d'arthrose ; dans les deux autres cas, les genoux sont indemnes :

- dans tous les cas, les articulations atteintes de chondrocalcinose articulaire ont été le siège de crises de goutte antérieures ;
- nous avons la preuve, chez deux malades, que les genoux atteints de chondrocalcinose articulaire ont été le siège de crises microcristallines à urate, car ces cristaux ont été isolés par ponction articulaire au cours de la crise ;
- dans un autre cas, nous avons eu la preuve d'une crise de pseudo-goutte par l'isolement de cristaux de pyrophosphate de calcium.

Dans l'ensemble, la symptomatologie clinique de la chondrocalcinose articulaire est restée au second plan.

Il est frappant de noter que, chez tous ces malades multilobés ayant tous des *arthropathies goutteuses importantes* de certaines articulations, on n'observe pas de lésions de *chondrocalcinose articulaire* sur ces articulations.

Au contraire, les articulations touchées par la chondrocalcinose articulaire ne révèlent pas de signes radiologiques d'arthropathie goutteuse chronique.

Fréquence de la chondrocalcinose articulaire au cours de la goutte

Sur un pool de 140 goutteux, nous découvrons 7 cas de chondrocalcinose articulaire (4 des observations rapportées, 3 autres, qui leur sont superposables, et qui ne sont pas rapportées).

L'observation n° 1, obligeamment fournie par le Professeur MEMIN, ne fait pas partie de cette série de 140 malades.

La fréquence de la chondrocalcinose articulaire dans la goutte évoluée est donc de 1 sur 20 dans notre série, soit 5 %.

Fréquence de l'hyperuricémie dans la chondrocalcinose articulaire

Dans notre série de chondrocalcinose articulaire, nous n'avons pas observé d'hyperuricémie en dehors des gouttes avérées.

Dans la thèse de SOLNICA, on relève 3 cas de chondrocalcinose avec hyperuricémie sur 31, et 12 cas dans la littérature sur 192, soit un total de 15 cas sur 223 : donc une proportion de 6 %.

MAC CARTY trouve 34 % d'hyperuricémiques et 3,7 % de goutteux avérés (avec présence de cristaux d'urate dans l'articulation).

Dans un cas comme dans l'autre, il semble exister une liaison entre les deux. Il est malheureusement difficile de savoir combien de ces hyperuricémiques étaient atteints de goutte clinique.

D'autre part, rappelons qu'une étude radiologique de BOTLER montre la présence de calcifications articulaires des genoux des personnes âgées dans 7 % des cas : pourcentage voisin de celui que nous obtenons sans goutte. Cette précision nous semble importante sur le plan pathogénique.

— La chondrocalcinose est-elle liée à la maladie goutteuse, au microtraumatisme articulaire que représente l'accès goutteux, ou à l'hyperuricémie ?

— Dans notre série, la chondrocalcinose articulaire semble plutôt liée à la maladie goutteuse, puisque tous les cas de chondrocalcinose articulaire avec hyperuricémie étaient atteints de goutte avérée.

— On peut cependant noter que les articulations atteintes de chondrocalcinose articulaire sont celles habituellement touchées par les autres formes étiologiques de cette affection, et que les articulations les plus détruites par la goutte ne sont pas touchées par la chondrocalcinose articulaire.

— Inversement, on peut raisonnablement affirmer que la chondrocalcinose articulaire en elle-même ne crée pas la goutte.

Sur le plan pathogénique, on ne peut donc que constater une liaison entre hyperuricémie et chondrocalcinose articulaire, mais sans pouvoir préciser plus avant le mécanisme de cette liaison.

Peut-on trouver quelques lumières dans la pathogénie actuellement invoquée dans la chondrocalcinose articulaire en général ?

— Le caractère éminemment original de la chondrocalcinose articulaire réside dans la composition des cristaux qui incrustent le cartilage et le fibrocartilage.

— Ces cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté, mono ou tricliniques, sont différents des calcifications souvent trouvées dans l'organisme, calcifications qui sont formées de cristaux d'hydroxyapatite, forme cristalline particulière du phosphate de calcium et élément essentiel du cristal osseux.

a) LE RÔLE DE L'ION PYROPHOSPHATE DANS L'ORGANISME :

Mal connu jusqu'alors, on a découvert récemment d'importantes fonctions à cet ion dans *la solubilité minérale de l'os*.

NEUMAN et NEUMAN, en 1958, cherchèrent à expliquer pourquoi, alors qu'on trouve des fibres collagènes dans tous les tissus conjonctifs, seuls quelques tissus se calcifient.

En effet, la fibre collagène joue un rôle de catalyseur qui favorise la réaction de précipitation des sels calciques. L'élément qui inhibe cette précipitation s'est révélé être *l'ion pyrophosphate*.

La précipitation ne peut se produire que s'il existe une « pyrophosphatase » locale qui, détruisant les pyrophosphates, permet à la calcification d'avoir lieu.

Les cristaux osseux eux-mêmes seraient protégés par une couche de pyrophosphate lié à leur surface, qui empêcherait la précipitation

de se poursuivre aux dépens des liquides sursaturés de l'organisme, sauf là où une pyrophosphatase aurait détruit la couche protectrice.

Les ions pyrophosphates joueraient donc un rôle fondamental dans la régulation osseuse.

Ce rôle est modulé par l'activité des pyrophosphatases locales et probablement d'autres enzymes, eux-mêmes sous contrôles hormonaux.

Il est malheureusement difficile de trouver le point commun à ces notions générales sur le rôle de l'ion pyrophosphate dans la chondrocalcinose articulaire.

b) RÔLE D'UN SYSTÈME GLYCOPROTÉIQUE DANS L'INHIBITION DE LA CALCIFICATION DU CARTILAGE :

Le cartilage est particulièrement riche en fibres collagènes. Les humeurs qui l'inhibent sont sursaturées en $\text{Ca}^{2+} + \text{X H PO}_4^{2-}$. Les conditions locales sont donc théoriquement réunies qui devraient conduire à la calcification du cartilage.

Cependant, on sait que celle-ci est limitée à la zone adjacente à la plaque sous-chondrale et que cette zone de cartilage calcifié est toujours séparée du cartilage hyalin par une limite très nette.

Il est donc nécessaire d'imaginer l'existence d'inhibiteurs locaux de la calcification.

Ce que nous avons dit plus haut du rôle de l'ion pyrophosphate est évidemment valable pour le cartilage, mais il semble exister pour ce tissu un facteur local supplémentaire sous forme de système de glycoprotéine.

DISALVA et SCHUBERT ont identifié une préparation relativement homogène ayant des propriétés inhibitrices envers l'agrégation des phosphates de calcium.

HOWELL et collaborateurs ont montré que la cathepsine D du cartilage, l'hyaluronidase testiculaire, la trypsine abolissaient cette activité inhibitrice *in vitro*.

Ils suggèrent donc qu'une dégradation enzymatique locale de ces protéines polysaccharides permettrait l'accumulation de substances minérales au-delà de la couche profonde du cartilage, réalisant ainsi la chondrocalcinose.

Ces deux notions, l'une générale, l'autre locale, permettent d'orienter les recherches de l'étiopathogénie de la chondrocalcinose *en général*, et peut-être les chondrocalcinoses associées à la goutte en particulier, mais ne permettent pas de formuler un mécanisme pathogénique complet actuellement :

- *action générale* : par l'hyperuricémie, ou un facteur héréditaire commun, sur l'équilibre des pyrophosphates (action directe ou sur les hormones qui le régissent);
- *action préparante locale*, par dégradation de la substance fondamentale.

SERRE pense qu'il paraît exister une détérioration du cartilage avec fixation seconde de sels calciques. Ainsi en témoigne la calcinose des gouttes tophacées. On peut toutefois se demander, avec SOLNICA, si la maladie métabolique qu'est la goutte, et la chondropathie qu'est la chondrocalcinose articulaire diffuse, ne possèdent pas un trouble métabolique commun, ou des troubles métaboliques suffisamment proches pour être à l'origine de lésions articulaires semblables. Ou bien, avec SERRE, faut-il admettre que le cartilage est capable de réagir de façon univoque à des agressions différentes.

Ces questions ont suscité des recherches expérimentales sur le métabolisme du cartilage. Dans l'arthrose, il y a destruction du cartilage par dépolymérisation des mucopolysaccharides de la substance fondamentale par des mucopolysaccharidases (BOLLET). Selon DELTOUR, le cartilage de revêtement normal ne calcifie pas sa surface au cours de diverses expériences.

FREEMAN constate, chez le rat, que la calcification du cartilage au niveau de la zone intermédiaire, comme dans la chondrocalcinose humaine, est secondaire soit à une dépolymérisation, soit à une polymérisation (couplage avec la protéine) du sulfate de chondroïtine, constituant du cartilage avec le collagène et les mucopolysaccharides.

Les affections associées à la chondrocalcinose interviendraient au niveau des constituants élémentaires du cartilage, ou des enzymes réglant leur métabolisme : c'est ainsi que la maladie gouteuse préparerait les structures articulaires à une réaction qui, sur le plan anatomo-clinique, prendrait la forme de chondrocalcinose. Mais cette réaction ne paraît nullement spécifique de l'agression microcristalline de la goutte. On a en effet observé des chondrocalcinoses articulaires se comportant comme un simple mode de réaction ou de cicatrisation univoque vis-à-vis d'agressions fort différentes : dépôt de fer, comme dans l'hématochromatose, dépôt de mélanine, dépôt de calcium.

On peut enfin faire intervenir la théorie de la calciphylaxie de Selye : cet auteurs a provoqué, chez l'animal sensibilisé par le dihydrotachystérol et traité par un mordant (albuminurie, thorotrast R, fer, etc.), l'apparition de calcifications ectopiques. Or, les études cristallographiques de MAC CARTY sur la calciphylaxie ont montré qu'il s'agissait d'hydroxyapatite. On voudrait pouvoir décider si un cartilage sain ne subit pas la calciphylaxie, mais si un cartilage préala-

blement lésé est susceptible de se calcifier. Les travaux de MAC CARTY, de SOLNICA n'ont pas donné de réponse décisive à cette question. Mais l'hypothèse reste séduisante.

Il n'en est pas de même pour la crise de pseudo-goutte dont le mécanisme est très voisin de celui de la goutte.

SEEGMILLER d'une part, MAC CARTY d'autre part, ont réussi après que des expériences antérieures aient échoué, à provoquer la poussée inflammatoire aiguë. Pour cela, ils ont utilisé des cristaux d'urate de soude monosodique monohydraté, soit naturels, provenant de tophus, soit synthétiques, mais ayant alors les caractères cristallographiques des cristaux trouvés dans les articulations pathologiques, à savoir : forme en aiguille, taille de 0,5 à 0,10 μ et spectre de diffraction aux rayons X caractéristiques.

Dans ces conditions, l'injection intra-articulaire de 20 mg d'urate de soude provoque, aussi bien chez le sujet normal que chez le sujet goutteux, chez le chien comme chez l'homme, une inflammation aiguë qui le plus souvent a rétrocedé spontanément en vingt-quatre heures.

Au début, pendant les quatre premières heures, les sujets se plaignent d'une sensation de lourdeur rappelant les signes annonciateurs de la crise spontanée. Puis l'articulation gonfle, devient douloureuse, chaude, d'abord seulement à la marche, puis spontanément vers la huitième heure ; et finalement les signes régressent. Chez certains goutteux qui se sont prêtés à l'expérience, la réaction continue à progresser au lieu de régresser : la colchicine donnée à ce moment enraye les phénomènes aigus.

On peut donc affirmer la présence et la responsabilité des microcristaux d'urate de soude dans le déclenchement de la crise goutteuse. Mais il reste à en préciser le mode d'action, et aussi l'origine.

Ce ne sont pas les propriétés chimiques des microcristaux qui semblent en cause, mais leur propriété physique. En effet, les urates de soude en fins cristaux de 0,03 à 0,05 μ de long, qui à l'œil nu apparaissent amorphes, ne déclenchent aucune réaction inflammatoire, quel que soit le mode d'instruction utilisé. Par contre, d'autres cristaux que les urates : orotate de sodium, xanthine, pyrophosphate de calcium (MAC CARTY) sont, eux, parfaitement capables de déclencher cette inflammation.

De plus, l'inflammation articulaire provoquée par les microcristaux d'urate de soude donne lieu à certains phénomènes :

- un afflux leucocytaire, une phagocytose des microcristaux par les leucocytes, polynucléaires surtout : ce phénomène apparaissant essentiel, puisque chez l'animal rendu expérimentalement leucopénique par la vinleucoblastine, l'afflux leucocytaire est supprimé, et en même temps l'inflammation ne se produit pas ;

- une phagocytose des microcristaux, déjà importante, et dont l'intensité croît avec l'importance de la crise aiguë.

Or on sait que le leucocyte qui contient un cristal et en est parfois transpercé de part en part, ne semble pas profondément altéré. Deux éventualités sont possibles :

- ou bien le polynucléaire perd ses granules spécifiques, ses lyzosomes ; son noyau se condense, se rompt, libère le cristal auquel adhèrent parfois des résidus cytoplasmiques : c'est, selon FAIRES et MAC CARTY, un premier cercle vicieux entretenant la crise ;
- ou bien le polynucléaire est capable de détruire le cristal grâce à ses peroxydases : c'est le seul système capable chez l'homme, qui ne possède pas d'uricase, de détruire l'acide urique. Cette destruction aboutit à la formation d'alloxane, selon des expériences *in vitro* de MAC CARTY ; reste à préciser ce qui se produit *in vivo* ;
- le pH du liquide articulaire baisse au cours de la réaction inflammatoire, sans doute du fait de la production d'acide lactique produit de l'actif métabolisme leucocytaire. Cette baisse du pH risque de favoriser une nouvelle précipitation de l'acide urique, et ainsi d'établir un nouveau cercle vicieux ;
- le taux des peptides médiateurs d'inflammation : les kinines, bradykinine, s'élève notablement dans le liquide articulaire au cours de la crise goutteuse, expérimentale ou spontanée ; on a émis l'hypothèse que c'était peut-être par l'intermédiaire de ces kinines que les cristaux d'urate déclenchaient l'inflammation. Les cristaux d'urate de soude sont capables, comme toutes les surfaces chargées négativement, d'activer le précurseur du facteur Hageman, le facteur XII : celui-ci, initiateur de la coagulation, peut aussi activer d'autres réactions plasmatiques augmentant la perméabilité capillaire, provoquant une vaso-dilatation, une stimulation de la contraction des fibres lisses et des réactions douloureuses. Le facteur Hageman semblerait agir en activant les précurseurs des médiateurs de l'inflammation : kallicréine plasmatique qui libère du kininogène (α_2 -globuline), les kinines actives.

On arrive ainsi, pour expliquer les crises de goutte, au schéma suivant :

- les cristaux d'urate activent le facteur Hageman ;
- le facteur Hageman, à son tour, active les kininogènes ;
- les kinines qui en résultent provoquent la vaso-dilatation ;
- l'exsudation sérique, responsable d'une hydarthrose, d'une margination, puis d'un afflux de leucocytes.

Ces leucocytes phagocytent les microcristaux, il y a consommation locale de glucose et production d'acide lactique, donc baisse du

pH, laquelle à son tour favorise la précipitation des cristaux. A la phase de phagocytose active, une partie des polynucléaires est détruite, avec libération de leurs enzymes lyzosomiales dans le liquide, d'où augmentation de l'inflammation. En fin de mécanisme pourtant, les cristaux sont détruits par les leucocytes, ou réabsorbés dans la synoviale, pour reformer des microtophi, ou encore redissous dans le courant circulatoire à la faveur d'une baisse de l'uricémie qui souvent accompagne la crise goutteuse, et celle-ci s'arrêtera.

Quant au rôle de la colchicine, il paraît se situer au moment de la margination et de l'afflux leucocytaire, elle semble agir en diminuant la mobilité des leucocytes.

Cette théorie pathogénique de la crise goutteuse est séduisante, sans pouvoir être actuellement encore complètement vérifiée. Reste encore à savoir d'où viennent les microcristaux d'urate de sodium. On est tenté d'invoquer l'hyperuricémie, stigmate essentiel de la maladie goutteuse : le sérum est saturé d'acide urique, et il est logique de penser qu'il va précipiter en certains points favorables de l'organisme.

Pourtant, l'hyperuricémie est permanente, la crise est un phénomène aigu, et même si le traitement arrive à baisser l'uricémie, les crises se poursuivent. A l'inverse, des articulations contenant des dépôts d'urate peuvent être épargnées par la crise goutteuse aiguë. Il peut se produire une précipitation d'urate dans certaines structures sans qu'apparaissent des signes cliniques : cela en particulier au niveau du cartilage.

On a donc pensé que dès que l'uricémie dépasse un taux critique, la précipitation microcristalline s'amorce en un phénomène continu, progressif, asymptomatique. Ainsi se constituent des microtophi dans la synoviale et le cartilage surtout ; de temps à autre, un microtophus se rompt, libère les microcristaux dans l'articulation, provoquant la crise. La rupture peut se faire spontanément ou, si le microtophus n'est pas superficiel, à la suite d'un surmenage de l'articulaire, d'un traumatisme.

Comme les microtophi sont longs à disparaître, on comprend qu'une baisse de l'uricémie n'interrompe pas la succession des crises ; une chute brutale de l'uricémie va même pouvoir favoriser la rupture et donc la crise. Naturellement, pour que cette hypothèse pathogénique des crises goutteuses soit absolument confirmée, il faudrait établir l'existence de quelques microtophi articulaires dès la première crise de goutte ; les examens anatomo-pathologiques ont bien montré des synoviales dont la surface est parsemée de concrétions jaunâtres d'urate de soude.

Les biopsies synoviales ont également vérifié la fréquence de dépôts d'urate dans la goutte, même si elle n'est pas tophacée. Mais on ne dispose guère d'examens pratiqués avant la première crise de goutte ; et ceux faits lors de la première crise ont donné des résultats variables. Mme GUIRAUDON a observé des microcristaux six semaines après la première crise de goutte sur une biopsie synoviale faite à l'aiguille. On invoquera alors le phénomène inverse : l'acide urique précipiterait d'abord dans l'articulation, puis serait résorbé dans la synoviale où il constituerait des microtophi.

En ce qui concerne la chondrocalcinose, AMOR et GUIRAUDON se demandent si le mécanisme pathogénique ne serait pas identique à celui de la goutte, que nous venons d'exposer. En effet, expérimentalement, MAC CARTY a réussi à reproduire des crises de pseudo-goutte en injectant dans l'articulation des microcristaux de pyrophosphate de calcium. En clinique, les crises articulaires aiguës relèvent, selon MAC CARTY, également de libération cristalline intra-synoviale, ce qui réalise des synovites aiguës en imposant pour un accès de goutte. Lorsqu'on procède alors à la recherche systématique de cristaux, aux côtés des cristaux d'urate de soude caractéristiques de la goutte vraie, on trouve en cas d'association, à l'intérieur des polynucléaires du liquide synovial, des cristaux de pyrophosphate de calcium.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

Pour affirmer la réalité de l'association goutte - chondrocalcinose articulaire diffuse, nous disposons de signes de présomption et de signes de certitude.

Les signes de présomption

Chez nos malades, la goutte était connue, suivie et le plus souvent contrôlée par le traitement. Puis, à un moment donné de leur évolution, le syndrome a subi une modification dans son allure clinique et dans sa réponse à la thérapeutique : crises fluxionnaires plus fréquentes, douleurs articulaires plus vives, insuffisance des médicaments naguère efficaces pour enrayer la réaction inflammatoire.

A cela, plusieurs explications étaient possibles : survenue d'une arthrite inflammatoire à germes banaux, d'une arthrose ou utilisation de certains médicaments : corticoïdes, diurétiques, extrait hépatique, aspirine, vitamine B1.

Enfin, on saura aussi invoquer la chondrocalcinose.

Les signes de certitude

Ils sont apportés par la radiographie et par la microcristallographie.

- Les signes radiologiques

Ce sont d'abord ceux de la chondrocalcinose articulaire. Les lésions seront visibles sur les clichés standards à condition de ne pas utiliser un rayonnement trop pénétrant. En cas de doute, on prendra des clichés avec un rayonnement peu pénétrant, mou ; des tirages

logétroniques, une arthropneumographie peuvent être nécessaires. Il faut surtout un œil exercé pour rechercher ces signes discrets et jusqu'ici peu connus : calcifications des cartilages de revêtement, signe pathognomonique ; calcifications des fibrocartilages, signe plus contingent.

a) CALCIFICATIONS DES CARTILAGES DE REVÊTEMENT ARTICULAIRE :

Ce signe majeur, à exiger pour le diagnostic, est souvent difficile à percevoir. C'est un liseré opaque, mince, continu, comme tracé au crayon, épousant parfaitement la surface articulaire, à 1 mm environ d'elle. La zone claire entre le liseré et les surfaces articulaires correspond à la partie profonde du cartilage. Ces dépôts peuvent être incomplets et ne border qu'une partie du revêtement articulaire. D'autres, plus grossiers, se présentent comme des taches arrondies.

b) CALCIFICATIONS DES FIBROCARILAGES :

Très fréquentes, elles sont le plus souvent associées aux signes précédents. Ce sont des opacités granuleuses, plus grossières, plus visibles que les calcifications cartilagineuses qu'elles peuvent masquer. Les ménisques des genoux sont toujours atteints, plus rarement le fibrocartilage de la symphyse pubienne, le ligament triangulaire, du carpe, les disques intervertébraux.

Nous avons indiqué, à propos de l'anatomo-clinique, la répartition topographique des lésions : les genoux sont presque toujours intéressés (dans 96 % des cas) ; l'atteinte est le plus souvent bilatérale, méniscale (94,5 % des cas) ou cartilagineuse (71,5 %) ou les deux à la fois. L'exploration systématique de cette articulation est donc un moyen de dépistage de l'affection. Les autres articulations susceptibles d'être atteintes sont les épaules, les poignets, surtout le ligament triangulaire du carpe, la radiocarpienne, les hanches où le liseré calcique, rarement continu, est surtout polaire supérieur, la symphyse pubienne ; plus rarement les chevilles, la péronéotibiale supérieure, mains et pieds étant généralement respectés. Les disques intervertébraux sont le siège d'un dépôt calcique intéressant le tissu lamellaire, donc la périphérie du disque, les *nucleus pulposus* étant respectés, ce qui donne une image assez caractéristique. L'atteinte est volontiers pluridiscale et surtout lombaire. Exceptionnellement, l'acromio-claviculaire, la charnière atloïdo-axoïdienne, temporo-maxillaire.

Viennent ensuite les signes radiologiques de la goutte : ils sont nuls ou discrets, en se réduisant à l'ostéoporose ; ils sont nets, sou-

vent typiques, dans la goutte tophacée. Les tophi para et extra-articulaires sont peu visibles, sauf s'ils se calcifient, ce qui est exceptionnel.

Les tophi ostéo-articulaires donnent trois types de lésions :

- images d'altération cartilagineuse : amincissement de l'interligne ;
- la géode goutteuse.
- les images de reconstruction.

• L'étude cristallographique

Dans les travaux antérieurs, elle a surtout porté sur le liquide articulaire obtenu par ponction. On a ainsi pu définir les caractères des microcristaux dans la goutte d'une part, dans la chondrocalcinose articulaire diffuse d'autre part.

Ce n'est que tout récemment, et en particulier dans les travaux de Monsieur le Professeur MEMIN, que l'étude micro-cristallographique a porté non plus sur le liquide articulaire, mais sur des biopsies synoviales. Dans l'*observation n° 1*, nous avons indiqué les résultats de l'analyse par diffraction aux rayons X, ce qui a permis d'identifier la morphologie et la nature du sel calcique responsable de la chondrocalcinose associée à la goutte.

La biopsie synoviale avait en effet prouvé la nature cristalline des dépôts calciques déjà notés à l'examen anatomo-pathologique, sous la forme de fines aiguilles biréfringentes bien visibles en lumière polarisée. Ces cristaux calciques assez semblables aux cristaux uratiques sont en effet les seuls à pouvoir demeurer dans la préparation après les manipulations et la fixation anatomo-pathologique.

La nature exacte des cristaux présents dans la chondrocalcinose a été précisée par MAC CARTY, par SOLNICA à l'aide de l'étude cristallographique par diffraction aux rayons X. Il s'agit de cristaux de pyrophosphate de calcium hydraté, dont le spectre correspond parfaitement aux tableaux qui figurent dans le « Kwie Guide to the powder diffraction file ».

Il existe, en effet, plusieurs formes de pyrophosphate de calcium correspondant à une formule chimique et à un spectre de diffraction particuliers, comprenant pour ce dernier un certain nombre de raies caractéristiques.

Voici les caractéristiques de ces principales formes de pyrophosphate de calcium :

Nous avons donc obtenu des indications de certitude et non d'approximation comme celles de MAC CARTY, car les raies caractéristiques ainsi que celles du spectre de diffraction complet obtenues

dans notre prélèvement se rapprochent singulièrement de celles du *pyrophosphate de calcium hydraté*, correspondant à la formule chimique : $\text{Ca}^2 \text{P}^2 \text{O}_7^2 \text{H}_2\text{O}$.

Forme	Formule chimique	Longueur d'onde	Intensité relative
Beta	Beta $\text{Ca}_2 \text{P}_2 \text{O}_7$	2,90 3,23 3,02	100 80 60
Gamma	Gamma $\text{Ca}_2 \text{P}_2 \text{O}_7$	2,93 3,10 3,06	100 80 60
Forme I	$\text{Ca}_2 \text{P}_2 \text{O}_7 \cdot 1$	3,00 3,20 3,07	100 50 50
Forme hydrate II	$\text{Ca}_2 \text{P}_2 \text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	<u>8,01</u> <u>6,95</u> <u>3,21</u>	100 100 80
Spectre obtenu dans notre observation		<u>7,97</u> <u>6,95</u> <u>3,22</u>	100 100 80

Par contre, elles s'éloignent notablement des valeurs obtenues dans la forme I, qui est le pyrophosphate de calcium anhydre naturel, ainsi que des formes bêta et gamma qui sont des produits de synthèse.

Il est évident que ces examens complémentaires sont délicats et ne peuvent être faits qu'en laboratoire hautement spécialisé. Toutefois, leur intérêt est évident, et il paraît quasiment indispensable de les demander chaque fois qu'au cours d'une maladie goutteuse, se produisent des modifications dans le tableau anatomo-clinique et dans la réponse à un traitement jusque-là efficace et devenu insensiblement inopérant.

La précision du diagnostic de la chondrocalcinose associée à la goutte a déjà en soi un intérêt théorique qu'il n'est pas nécessaire de souligner. Mais elle a surtout un intérêt pratique, puisque de nouvelles décisions thérapeutiques vont s'imposer afin de tenter de soulager le malade.

TRAITEMENT

Autant le traitement de la maladie goutteuse est aujourd'hui bien formulé et le plus souvent pleinement efficace, autant celui de la chondrocalcinose articulaire diffuse connaît des incertitudes : l'étiopathogénie de l'affection demeure inconnue et le traitement ne peut être que symptomatique.

C'est en définitive le traitement de la goutte qui domine le schéma thérapeutique.

Le traitement des poussées aiguës comprend la mise au repos des articulations touchées, l'évacuation des épanchements, ce qui suffit souvent à atténuer ou supprimer l'élément algique. SERRE, SIMON et SANY pensent que la colchicine est efficace et entraîne, comme dans la goutte, la résolution rapide des accès, en diminuant l'activité métabolique des leucocytes. Mais dans les formes associées qui nous intéressent, c'est précisément une subite résistance à la colchicine des poussées d'une goutte jusque-là bien jugulées, qui constitue le signal de la survenue d'un facteur étiologique associé. C'est dire que la colchicine est loin d'avoir sur la chondrocalcinose l'efficacité qu'elle a dans la goutte. Au mieux, les doses doivent être considérablement augmentées pour regagner une partie de leur efficacité initiale.

Dans les formes oligo ou mono-articulaires de la chondrocalcinose, la corticothérapie locale, intra-articulaire a pu assurer une amélioration. Par contre, la corticothérapie n'est pas nécessaire lorsque les traitements simples, salicylés, suffisent.

Dans les formes chroniques de la chondrocalcinose, on saura faire appel aux salicylés, aux cures sulfo-iodées. La corticothérapie intra-articulaire trouve ses indications pour conserver la valeur fonctionnelle de l'article et améliorer la trophicité musculaire.

Si la chondrocalcinose articulaire demeure muette, seul le traitement de la goutte reste justifié. De même, entre les poussées de chondrocalcinose, aucune mesure thérapeutique n'est à prendre.

L'intérêt des interventions chirurgicales est diversement apprécié. SOLNICA, COSTE, GAUTHIER les proscrivent formellement, la simple biopsie synoviale ayant été parfois suivie d'accès fluxionnaires. Dans notre observation, il y a eu une réaction assez brève. On saura donc estimer si l'intérêt d'un diagnostic histo-pathologique et micro-cristallographique précis mérite le risque — faible pensons-nous — encouru par la biopsie. Ce à quoi nous sommes tentés de répondre par l'affirmative.

CONCLUSIONS

I. — La chondrocalcinose articulaire diffuse peut être secondaire à une affection métabolique, hémochromatose, hyperparathyroïdie, diabète et aussi goutte. Cette dernière association est particulièrement intéressante car, en dehors de toute considération étiopathogénique, elle pose des problèmes pratiques de diagnostic et de traitement.

II. — Nous rapportons cinq observations de goutte ancienne avérée, pour lesquelles une rapide modification clinique et thérapeutique a fait rechercher un facteur étiologique surajouté, permettant la découverte d'une chondrocalcinose articulaire diffuse associée.

III. — Après un rappel des aspects anatomo-cliniques de la goutte, de la chondrocalcinose et de l'association des deux affections, nous avons souligné les signes radiologiques les plus caractéristiques : ostéoporose, géodes, images de reconstruction, pour la goutte ; calcification des cartilages de revêtement articulaire, pathognomoniques, calcifications de fibro-cartilage, plus contingentes, pour la chondrocalcinose.

IV. — Le diagnostic biologique par micro-cristallographie permet de distinguer les cristaux d'urate de soude des cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté, dont il existe d'ailleurs plusieurs variétés.

V. — Le mécanisme pathogénique de la chondrocalcinose développée sur une goutte ancienne demeure hypothétique ; mais tout porte à croire qu'une détérioration du cartilage par le désordre métabolique initial favorise la fixation seconde des sels calciques. Leur origine et leur cristallisation ont suscité d'intéressantes hypothèses, qui restent à vérifier.

VI. — En l'absence de traitement étiologique de la chondrocalcinose associée à la goutte, force est de faire appel à des mesures symptomatiques visant à supprimer la douleur (salicylés), à atténuer

l'inflammation (corticoïdes locaux, phénylbutazone), à juguler la poussée goutteuse, encore qu'une résistance à la colchicine soit habituelle et même révélatrice, à traiter les formes chroniques par les cures sulfo-iodées et salicylées, et les inhibiteurs de la synthèse endogène de l'acide urique (Allopurinol).

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DELBARRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- AMOR (B.), GUIRAUDON (C.). — Arthropathies microcristallines. (*Gaz. Méd. Fr.*, 25 juin 1967, **74**, pp. 3479-3496.)
- BASSET (F.), GUIRAUDON (C.), COSTE (F.). — Polyarthrite chronique avec chondrosynoviale ou chondrocalcinose primitive à forme polyarthritique. (*Revue du Rhumatisme*, 1965, **32**, pp. 38-51.)
- BUNDENS (W.D.), BRIGHTON (C.), WIETZMAN (G.). — Primary articular cartilage calcification with arthritis (pseudo-gout syndrome). (*Journ. Bone Joint Surg.*, janvier 1965, **47**, pp. 111-122.)
- DELBARRE (F.), KAHAN (A.), AMOR (B.), KRASSININE (G.). — Le ragocyte synovial. Son intérêt pour le diagnostic des maladies rhumatismales. (*Presse Méd.*, 12 septembre 1964, **72**, pp. 2129-2132.)
- DISALVO et SCHUBERT (M.). — *J. Biol. Chem.*, 1966, **242**, 705.
- DODDS (W.J.), STEINBACH (H.L.). — Association de goutte et de calcification d'un cartilage. (*New Engl. Journ. Med.*, 6 octobre 1966, **275**, pp. 745-749.)
- FAIRES (J.S.), MAC CARTY (D.J.). — Acute arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals. (*Lancet*, octobre 1962, **11**, pp. 682-685.)
- FLEISCH (H.), NEUMANN (W.F.). — Mechanism of calcification; role of collagen, polyphosphate and phosphatase. (*Am. Journ. Physiol.*, 1961, **200**, p. 1296.)
- FLEISCH (H.), RUSSEL (R.G.G.), BISOZ (P.A.), MUHLBAUER (R.C.). — The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate *in vitro* and *in vivo*. (*Calcium Tissue Research*, 1968, II suppl.)
- GATTER (R.A.), MAC CARTY (D.J.). — Pseudogout syndrome; a clinical analysis of 30 cases. (*Arthr. Rheum.*, 1963, **6**, p. 271.)
- HOWELL (R.R.), EANES (E.A.), SEEGMILLER (J.E.). — X-ray diffraction studies of the tophaceous deposits in gout. (*Arthr. Rheum.*, 1963, **6**, p. 97.)

- HOWELL (D.S.), PITA (J.C.), MARQUEZ (J.F.), MADRUGA (J.E.). — Characterization of a proteinpolysaccharide system inhibitory to calcification of cartilage. (*Arthr. Rheum.*, février 1968, **11**, p. 103.)
- KOHN (N.N.), HUGHES (R.E.), MAC CARTY (D.J.), FAIRES (J.S.). — Significance of calcium phosphate crystals in synovial fluid of arthritic patients « pseudogout syndrome » identification of crystals. (*Ann. Int. Med.*, 1962, **56**, pp. 738-745.)
- LAYANI (F.), SERRE (H.). — Les frontières de la goutte. La goutte secondaire. (*Congrès Méd. Paris*, 1963.)
- LOUYOT (P.), PETERSCHMITT (J.), GAUCHER (A.). — La chondrocalcinose articulaire diffuse. (*Ann. Méd. Nancy*, novembre 1964, **3**, pp. 1231-1251.)
- MAC CARTY (D.J.), HOLLANDER (J.L.). — Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. (*Ann. Int. Med.*, 1961, **54**, pp. 452-460.)
- MAC CARTY (D.J.), KOHN (N.N.), FAIRES (J.S.). — The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the « pseudo-gout ». (*Ann. Int. Med.*, mai 1962, **56**, pp. 711-737.)
- MAC CARTY (D.J.). — Crystal-induced inflammation: syndromes of gout and pseudogout. (*Geriatrics*, 1963, **18**, pp. 467-478.)
- MAC CARTY (D.J.), HASLIN (M.E.). — The roentgenographic aspects of pseudogout (articular chondrocalcinosis). An analysis of 20 cases. (*Am. Journ. Roentgenol.*, 1963, **90**, pp. 1248-1257.)
- MAC CARTY (D.J. Jr), GATTER (R.A.), BRILL (J.M.), HOGAN (J.M.). — Crystal deposition diseases: sodium urate (gout) and calcium pyrophosphate (chondrocalcinosis pseudo-gout). (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 12 juillet 1965, **193**, pp. 129-132.)
- MAC CARTY (D.J.), GATTER (R.A.). — Recurrent acute inflammation associated with focal apatite crystal deposition. (*Arthr. Rheum.*, 1966, **9**, p. 804.)
- MEMIN (Y.), GUIRAUDON (C.), DEBONNIÈRE (N.), LECHAT (S.), NGUON (C.). — Goutte tophacée et chondrocalcinose articulaire (à propos d'une nouvelle observation). (*Presse Méd.*, à paraître.)
- MOSKOWITZ (R.W.), KATZ (D.). — Chondrocalcinosis coincidental to other rheumatic diseases. (*Arthr. Rheum.*, 1964, **7**, p. 332.)
- Chondrocalcinosis (pseudo-gout syndrome); a family study. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 8 juin 1964, **188**, pp. 867-871.)
- NIENHUIS (R.L.F.), VAN PERSIJN, VAN MEERTEN (O.H.). — Chondrocalcinose articulaire ou syndromes de pseudo-goutte. (*Maroc Médical*, janvier 1967, **47**, pp. 48-51.)

- PARLEE (D.E.), FREUNDLICH (I.M.), MAC CARTY (D.J.). — Etude comparative des techniques radiologiques pour le dépistage des dépôts de dihydrate pyrophosphate calcique (pseudo-goutte) dans les cartilages humains. (*Am. Journ. Roentgenol.*, mars 1967, **99**, pp. 688-694.)
- RICHELLE (L.J.). — Contribution au métabolisme minéral de l'os chez le rat. (*Thèse Sciences*, 1967.)
- SANY (J.). — La chondrocalcinose articulaire diffuse. (*Thèse*, Montpellier, 1965, 215 p.)
- SCHUMACHER (H.R.). — The synovial membrane in pseudogout: electro-microscopic observation. (*Arthr. Rheum.*, juin 1967, **10**, p. 310.)
- SEEGMILLER (J.E.), HOWELL (R.R.), MALAWISTA (S.). — Inflammatory reaction to sodium urate: its possible relationship to genesis of acute gouty arthritis. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 12 mai 1962, pp. 469-475.)
- SEEGMILLER (J.E.), HOWELL (R.R.). — Old and new concepts of acute gouty arthritis. (*Arthr. Rheum.*, 1962, **5**, pp. 616-623.)
- SERRE (H.), SIMON (L.), SANY (J.). — Un aspect symptomatique de la chondrocalcinose articulaire diffuse à forme pseudo-goutteuse. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1963, **114**, pp. 1133-1146.)
- SERRE (H.), SIMON (L.). — Les relations entre la chondrocalcinose articulaire diffuse et la goutte. (*Le Rhumatisme*, 1964, **5**, pp. 209-217.)
— A propos de la chondrocalcinose articulaire diffuse. Les circonstances étiologiques d'après 30 cas personnellement observés. (*Revue Rhum.*, 1965, **32**, pp. 423-430.)
- SERRE (H.), SIMON (L.), SANY (J.). — La chondrocalcinose articulaire diffuse. (*Revue du Praticien*, 1966, **16**, pp. 2483-2492.)
- SERRE (H.), SIMON (L.). — Chondrocalcinoses articulaires diffuses secondaires. (*Méd. Hyg.*, 21 décembre 1966, **24**, pp. 1294-1295.)
- SÈZE (S. DE), HUBAULT (A.), KAHN (M.F.). — Deux cas de chondrocalcinose articulaire diffuse simulant la polyarthrite rhumatoïde chronique. (*Rev. Rhum.*, 1961, **28**, pp. 439-444.)
- SÈZE (S. DE), HUBAULT (A.), WELFLING (J.), KAHN (M.F.). — La chondrocalcinose articulaire diffuse. (*Entretiens de Bichat*, Paris, 1962.)
- SOLNICA (J.). — Les chondrocalcinoses articulaires. Le syndrome de pseudo-goutte. (*Thèse*, Paris, 1965, 94 p.)
- SOLNICA (J.), ANGLEJAN (G. D'). — Les arthrites microcristallines. (*Praticien, Actualité Rhumatologique*, 1965.)

- SOLNICA (J.), HUBAULT (A.), KAHN (M.F.), RYCKEWAERT (A.), SÈZE (S. DE),
RERAT (C.), BERTHOU (J.). — Les chondrocalcinoses articulaires.
Etude clinique, biologique, cristallographique et étiologique. A pro-
pos de 36 observations personnelles. (*Revue du Rhumatisme*, mars
1966, **33**, pp. 93-99.)
- ZITNAN (D.), SITA (J.S.). — Chondrocalcinosis articularis. (*Rheum. Dis.*,
1963, **22**, pp. 142-170.)

